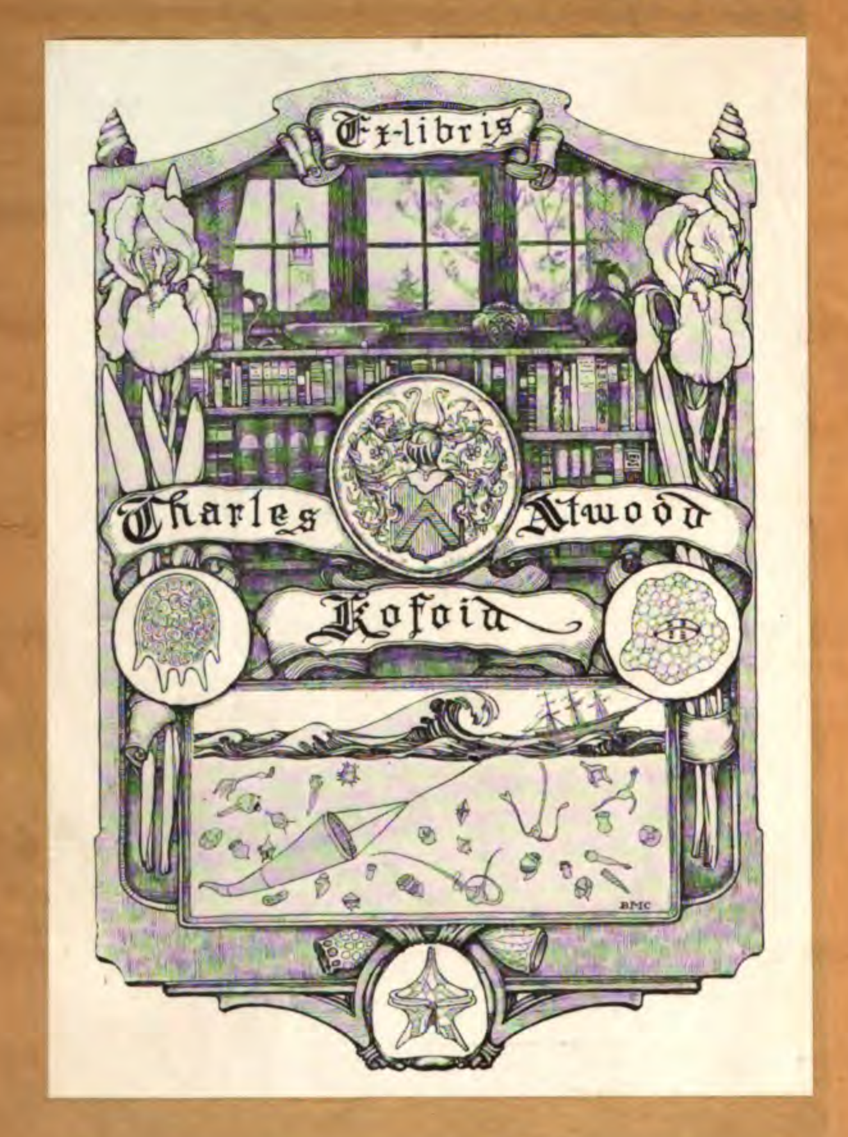



Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid
BMC

Paul Kerckhoff

DIE VITAMINE

IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

VON

CASIMIR FUNK,
ASSOCIATE IN BIOLOGICAL CHEMISTRY, COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS,
COLUMBIA UNIVERSITY, NEW YORK CITY

MIT 73 ABBILDUNGEN IM TEXT

ZWEITE GÄNZLICH UMGEARBEITETE AUFLAGE



MÜNCHEN UND WIESBADEN
VERLAG VON J. F. BERGMANN
1922

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.

Vorwort zur ersten Auflage.

Dieser erste Versuch einer Zusammenstellung unserer Kenntnisse über Vitamine und Avitaminosen enthält neben Tatsachen persönliche Ausblicke des Autors, neue Fragestellungen, Ideen und Arbeitspläne. Vieles in diesen Ausführungen ist fragmentarisch, vieles rein hypothetisch. Es ist dieses kleine Buch als der erste Schritt in einer neuen Richtung der Physiologie und Pathologie anzusehen. Tatsachen fehlen noch vielfach auf diesem Arbeitsgebiete, und so müssen vorläufig Hypothesen die Lücken ausfüllen. Und wenn das Gebäude noch lose zusammengefügt ist, so sind doch die Fundamente fest und sicher.

Es ist mir eine angenehme Pflicht an dieser Stelle den Herren Dr. Fraser und Stanton, Prof. Axel Holst, Dr. Mott, Dr. Roberts, Dr. Sandwith und Dr. Zeller, sowie der Londoner Society of Tropical Medicine für gütige Überlassung von Zeichnungen bestens zu danken. Ferner danke ich Dr. Donald Macaulay aus Cape Town, der mich auf eine südafrikanische Rinderkrankheit aufmerksam machte. Ganz besonders aber bin ich meinem Vater Dr. med. J. Funk für seine bereitwillige und unermüdliche Hilfe zum größten Dank verpflichtet.

Die Herren Autoren, die sich mit in diesem Buch behandelten Problemen befassen, werden höflichst aufgefordert mir Separatabdrücke ihrer Arbeiten, die oft schwer zugänglich sind, einsenden zu wollen.

Cancer Hospital Research Institute. Brompton. London. S. W.

Oktober 1913.

Der Verfasser.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Sieben Jahre nach der ersten Auflage erscheint, durch den Krieg verzögert, diese neue Auflage, die in ihrer Gesamtheit umgearbeitet und fast gänzlich neugeschrieben worden ist. In der Zwischenzeit erhielten wir viele Zuschriften von Fachgenossen, die uns mitgeteilt haben, daß unser Werk ihnen eine willkommene Anregung zu Arbeiten gab. Tatsächlich sahen wir seit dem Erscheinen der „Vitamine" eine mächtige Entwickelung dieses Gebietes, und es gewährt uns große Freude, daß unser Werk dazu viel beigetragen hat. Die Ideen, die damals ausgesprochen wurden, sind jetzt zum großen Teil ausgearbeitet und als richtig befunden worden. Während die erste Auflage noch zu einer Zeit veröffentlicht wurde, in der noch starke



Meinungsverschiedenheiten herrschten, fühlen wir uns jetzt berechtigt, nur die Arbeiten zu berücksichtigen, die von den unserigen nicht zu weit entfernt sind. Dadurch gestaltet sich jetzt das Buch viel übersichtlicher. Denn die Vitaminlehre, die schon jetzt das Stadium der Hypothese verlassen hat, steht auf einer festen Grundlage und hat allgemeine Anerkennung gefunden. Trotzdem sind wir uns bewußt, daß noch große Lücken in unseren Kenntnissen vorhanden sind und wir wollen das Kapitel keineswegs als abgeschlossen betrachten.

Diese Lücken sind durch den Umstand zu erklären, daß das Kapitel der Vitamine vielen Fachleuten die Gelegenheit gab, sich durch recht oberflächliche Arbeiten einen Namen zu erobern. Es geschah nur selten, daß die Forscher ernstlich versuchten auf den Grund der von ihnen beobachteten Erscheinungen einzugehen. Um zu Fortschritten auf dem Gebiet der Vitamine zu gelangen, wäre es sehr wünschenswert, daß wenigstens ein Teil der auf diesem Gebiete tätigen Forscher den schon zu oft betretenen Pfad der ausschließlichen Tierversuche verlassen und sich mehr der Chemie, Physiologie, Pharmakologie der Vitamine sowie der Anatomo-Pathologie der Avitaminosen zuwenden würde.

Bei der Bearbeitung dieser neuen Auflage erfreuten wir uns der Hilfe einer Anzahl von Fachgenossen, insbesondere sind wir für die Überlassung von Abbildungen zum Dank verpflichtet. Vor allem möchten wir hier dem Vorstand vom Medical Research Committee (London) sowie Dr. Alfred F. Hess (New York) herzlich danken. Zu besonders großem Dank sind wir Dr. Richard Hamburger, Assistent der Universitätskinderklinik in Berlin, verpflichtet, der die Mühe auf sich genommen hat, die Korrekturen durchzusehen und die sprachlichen Fehler zu beseitigen. Seine sehr willkommene Kritik konnte mangels mündlichen Meinungsaustausches nicht immer voll berücksichtigt werden.

Ganz besonders aber möchten wir die Hilfe hervorheben, die wir von Hon. Hermann A. Metz (New York) erhielten, der, obwohl kein Fachmann, die Bedeutung der von uns bearbeiteten Fragen gewürdigt hat und der uns Gelegenheit gab, nach einer erzwungenen Unterbrechung, die einige Jahre andauerte, uns wieder der experimentellen Arbeit zu widmen. Auch an dieser Stelle wollen wir nicht versäumen, ihm unseren Dank auszusprechen.

Das vorliegende Werk wird nicht nur dem Ernährungsforscher und dem Kinderarzt, sondern auch jedem Arzt nützlich sein, der mit ernährungsphysiologischen Fragen in Berührung kommt. Es behandelt viele Fragen, die auf den Grenzgebieten stehen und die den Pflanzenphysiologen, Bakteriologen und Tierzüchter interessieren werden.

Department of Biochemistry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New-York City.

Frühjahr 1922. **Casimir Funk.**

Inhalts-Verzeichnis.

Seite

Vorwort III
Einleitung 1
Historische Übersicht 5

Erster Teil.

Der Vitaminbedarf der Pflanzen und Tiere 19
Die Rolle der Vitamine im Pflanzenreich 30
Hefearten 32
Bakterien 37
Pilze 44
Höhere Pflanzen 46
Die Rolle der Vitamine im Tierreich 52
Das Leben ohne Bakterien 55
Protozoa 58
Metazoa 59
Das Züchten der Gewebe in vitro 60
Insekten 61
Fische 63
Amphibia 63
Vögel 65
Hühner 65
Normale Ernährung der Hühner 65
Hühnerberiberi 70
Tauben 73
Taubenberiberi 75
Pathologische Anatomie und chemische Pathologie der Geflügel-Beriberi . . 80
Säugetiere 85
Ratten 86
Mäuse 99
Meerschweinchen 101
Kaninchen 107
Katzen 109
Löwen 110
Hunde 110
Haustiere 114
Ziegen und Schafe 114
Schweine 116
Pferde 119
Kühe und Ochsen 120
Affen 126
Vitaminbedürfnisse beim Menschen 129

Zweiter Teil.

Seite
Die Chemie, Physiologie und Pharmakologie der Vitamine 133
Das Anti-Beriberi-Vitamin (B-Vitamin) 139
Chemische Untersuchung der Reiskleie 139
Chemische Untersuchung der Hefe 148
Andere Ausgangsmaterialien 161
Synthetische Versuche 162
Stabilität des Antiberiberi-Vitamins gegen Hitze, chemische und physikalische Agenzien 163
Nachweis und Bestimmung des Antiberiberi-Vitamins 164
Die Frage nach der Identität des B-Vitamins mit der Substanz, die das Wachstum der Tiere wie auch der Hefe stimuliert 171
Spezifität des Antiberiberi-Vitamins 173
Physiologie und Pharmakologie des Antiberiberi-Vitamins 175
Der Einfluß der Nahrungszusammensetzung auf den Vitaminbedarf 178
Antirachitisches Vitamin oder A-Vitamin 184
Die Beziehungen des Antiberiberi- und Antirachitis-Vitamins zu den Lipoiden 193
Das antiskorbutische Vitamin (C-Vitamin) 195
Vitamingehalt von verschiedenen Nahrungs- und Genußmitteln in natürlichem und zubereitetem Zustande 200
Einfluß des Erhitzens und des Kochens auf den Vitamingehalt 203
Getreidearten 208
Kartoffel 218
Milch 219
Fleisch 225
Vitamingehalt der gebräuchlichsten Nahrungs- und Genußmittel 326

Dritter Teil.

Die menschlichen Avitaminosen. (Die menschlichen Avitaminosen sowie Zustände, bei welchen die Vitamine eine Rolle spielen) 241
Beriberi (japanisch Kakke) 245
Entstehungsweise der Beriberi und Diäten, die zu dieser Erkrankung führen . 248
Die Symptomatologie der Beriberi 250
Pathologische Anatomie der Beriberi 257
Die Therapie der Beriberi 259
Schiffsberiberi 260
Beziehungen zwischen Beriberi und Skorbut 261
Skorbut 262
Entstehungsweise 265
Symptomatologie und Verlauf des Skorbuts 267
Infantiler Skorbut 270
Diagnose 271
Anatomopathologie des Skorbuts 273
Therapie 274
Ernährungskrankheiten bei Kindern von Avitaminosentypus mit noch unklarer Ätiologie 275
Rachitis 275
Vorkommen 276
Symptomatologie und Diagnose 278
Anatomo-Pathologie und die chemische Pathologie der Rachitis 279



Seite
Stoffwechsel 280
Therapie und therapeutische Beeinflussung des Stoffwechsels 283
Ätiologie 285
Osteomalazie 291
Manche Ernährungsstörungen bei Kindern (Tetanie, Mehlnährschaden, Atrophie etc.) 294
Mehlnährschaden 296
Andere Ernährungsstörungen beim Säugling 298

Die Ernährung des Menschen. (Eine Anleitung zum Studium von Pellagra und Hungerödem) 301
Pellagra 310
Geographische Ausbreitung der Pellagra 311
Verlauf der Pellagra 312
Symptomatologie und Anatomopathologie der Pellagra 314
Die Beziehungen von Pellagra zu den anerkannten Avitaminosen Beriberi und Skorbut 320
Entstehungsweise der Pellagra 321
Therapie 323
Ätiologie der Pellagra 324
Sprue 326
Hungerödem 328
Symptomatologie und Entstehungsweise 330
Pathologische Zustände, bei welchen Vitaminmangel vermutet werden kann . 333
Die Bedeutung der Vitamine bei den Infektionen 335
Tuberkulose 339
Lepra 340
Einfluß der Ernährungsweise (bezügl. der Vitamine) auf die Wirkung mancher Gifte, sowie auf pathologische Zustände nicht infektiöser Natur 341

Literatur 350
Sachregister 414
Autorenregister 437
Berichtigungen 448

Einleitung.

Die erste Auflage meines Werkes über die Vitamine hatte die Aufgabe, die Aufmerksamkeit der naturwissenschaftlichen und medizinischen Fachgelehrten auf das neue und bestechende Gebiet zu lenken. Die Tatsachen, auf die ich mich im Jahre 1913 gestützt habe, waren weit davon entfernt, als unanfechtbar angesehen werden zu dürfen. Ich wollte nur einen Leitfaden geben, um alles, was mit den Vitaminen in Beziehung gebracht werden konnte, zusammenzufassen, und ich wartete 7 Jahre um herauszufinden, was nach dem jetzigen Stande der Forschung als irrig und was als richtig betrachtet werden kann. Ich kann mit großer Freude sagen, daß im großen und ganzen meine Ideen nicht sehr weit von der Wahrheit entfernt waren. Ich habe damals Beriberi, Skorbut, Barlowsche Krankheit als sichere Avitaminosen betrachtet, und ich habe Pellagra, Sprue, Rachitis und einige tierische Stoffwechselkrankheiten als hypothetische Avitaminosen mitaufgenommen. Die Jahre, die seit meiner Klassifikation verflossen sind, haben klar bewiesen, daß die oben als sicher betrachteten Avitaminosen allgemein als solche akzeptiert worden sind, Rachitis fast allgemein; Pellagra und Sprue dagegen sind ätiologisch noch nicht klar geworden. Auch für die Pellagra kommt in der neuesten Zeit eigentlich nur die diätetische Hypothese in Betracht, die wir später darlegen werden.

Was die Chemie der Vitamine anbelangt, wurde, die wissenschaftliche Literatur allein betrachtet, kein großer Fortschritt gemacht. Allerdings muß eingestanden werden, daß der Kriegszustand die ernstliche und mühsame Forschung, derer das Kapitel immer noch zu einer vollständigen Aufklärung bedarf, nicht besonders begünstigte. Von Zeit zu Zeit hört man, daß in diesem oder jenem Laboratorium das Rätsel aufgeklärt worden ist, ja sogar, daß man auf dem Wege ist, das Vitamin synthetisch darzustellen; doch ein weiteres geduldiges Warten läßt nichts mehr von der Entdeckung hören. Da jedoch ein großer Teil der experimentellen Arbeiten, besonders in den letzten Jahren, in chemischen Fabriken vor sich geht, so ist es möglich, daß Fortschritte gemacht worden sind, von denen wir bis jetzt noch nichts weiter erfahren haben.

Dagegen hat der Krieg leider in einer anderen Richtung die Vitaminforschung sehr gefördert. Die Vitamine sind jetzt nicht nur von rein wissen-

schaftlich-medizinischem Interesse, sondern sie sind auch in ökonomischer und staatswissenschaftlicher Hinsicht von großer Bedeutung geworden, was ich übrigens in der ersten Auflage meines Buches vorausgesehen habe. Der Krieg hat nicht nur den normalen Austausch der Nahrungsmittel zwischen vielen Ländern behindert, sondern auch durch allgemeine Verwirrung, durch die Verwendung von landwirtschaftlichen Arbeitskräften für andere Zwecke und Mangel von Transportmitteln, die landwirtschaftliche Eigenproduktion gestört. Obwohl der Krieg, während ich diese Zeilen schreibe, schon beinahe seit 2 Jahren beendigt ist, sind die Zustände nach den mir zugänglichen Berichten eher schlechter als besser geworden, und obwohl die meisten Länder während und nach dem Kriege eine staatliche Nahrungskontrolle eingeführt haben, leiden die Einwohner noch immer unter dem Produktionsdefizit, das während des Krieges begann. Infolge der hohen Preise, allgemeiner Unruhe und Unwilligkeit sich wieder ernstlich produktiver Arbeit zu widmen, werden die abnormen Zustände noch einige Jahre fortbestehen. Wir haben nicht die geringste Absicht, die Kenntnis der Vitamine als Lösung der jetzigen Schwierigkeiten zu empfehlen, doch werden wir in diesem Buche Tatsachen und Ideen vorführen, die jetzt von allgemein-menschlichem Interesse geworden sind, Tatsachen, die dazu beitragen können, in jedem Lande des erkrankten Europa (denn als solches muß es jetzt betrachtet werden) das Elend zu verringern.

Wenn man in verschiedenen Weltteilen die Ernährungsweise der Völker näher betrachtet, speziell die der ländlichen Bevölkerung und die der Arbeiter, so wird man leicht erkennen, daß man keiner Vitaminlehre bedarf, um die Einwohnerschaft in gutem Gesundheitszustand zu erhalten. Von Generation zu Generation wurde die Ernährung dem Klima, ökonomischer Lage und Erforderungen der Arbeitsleistung angepaßt. Mit Ausnahme einiger östlicher Länder, in welchen aus mir übrigens unbekannten Gründen der Instinkt manchmal nicht die richtige Nahrung wählt und daher Beriberiausbrüche bedingt, sehen wir bei der weißen Rasse ein vollkommenes Verständnis für die Nahrungsbedürfnisse, was nur natürlich ist. In einigen Gebieten haben wir auch schon vor dem Kriege eine äußerst monotone und einfache Ernährungsweise beobachten können, so daß wir uns eigentlich wundern müssen, daß keine pathologischen Zustände in größerer Zahl auftraten. Wir können aber sicher sein, daß, da wahrscheinlich dieselben Rassen seit Jahrhunderten von ungefähr derselben Nahrung lebten, die Wahl der verschiedenen Nahrungsbestandteile die richtige war, sonst könnte die Rasse eben nicht erhalten bleiben.

Anders liegt es, wenn das Gleichgewicht aus äußerlichen Gründen, wie Krieg, finanzielle Krisis und andere Katastrophen gestört wird. Die jahrhundertelange Erfahrung läßt die Einwohner plötzlich im Stiche und die Bevölkerung ist genötigt, neue Ausgleiche zu suchen, und bis solche

wieder durch Erfahrung gefunden worden sind, funktionieren sie wie die Experimentaltiere, die wir für die Eroberung neuer Ernährungstatsachen benutzen. Hier kann die Ernährungslehre erfolgreich eingreifen und die experimentelle Periode bedeutend abkürzen. Das reiche Tatsachenmaterial, das vor und auch während des Krieges, insbesondere in den Vereinigten Staaten und England gesammelt worden ist, kann eine unmittelbare Anwendung finden. Wohl die meisten Nahrungsmittel sind in den letzten Jahren auf ihren Nährwert und Vitamingehalt untersucht worden. Obwohl die meisten Data an Tieren gewonnen wurden, lassen sie sich mit einiger Kritik und Vorbehalt direkt auf den Menschen übertragen, insbesondere als auch hier die große Erfahrung zeigte, daß zwischen den Ergebnissen an Menschen und Tieren keine prinzipiellen Unterschiede bestehen.

Im allgemeinen kann man sagen, daß sowohl während als auch nach dem Kriege eine Verschiebung der Nahrungsbestandteile zuungunsten der Eiweißkörper und Fette und zugunsten von Kohlenhydraten mit einer Verminderung der Vitamine stattfand. Die wertvolleren Bestandteile der Nahrung, im Vergleich zu den physiologisch minderwertigen, haben eine größere Teuerung erfahren, so daß wir zwei Gefahren begegnen, nämlich einem Mangel, und damit einer Teuerung der edleren Nahrungsbestandteile. Wenn wir einen Fütterungsversuch beim Tiere gut durchführen wollen, so gehen wir so vor, daß nach Möglichkeit alle Bestandteile der Nahrung, soweit unsere Kenntnisse es erlauben, berücksichtigt werden, mit Ausnahme des einzigen, dessen Einfluß auf den Organismus wir eben studieren wollen. In den jetzigen Ernährungsverhältnissen bei den Menschen ist es anders geworden; wir begegnen Zuständen, die im Tierversuch nur selten vorkommen. Mangelt es an einem Bestandteile, so können wir fast sicher sein, daß die ganze Nahrungswahl unrichtig ist. Ist z. B. der Eiweißgehalt der Nahrung zu niedrig bemessen, so ist gleichzeitig wahrscheinlich, daß die Kohlenhydratmenge zu hoch ist, daß der Vitamingehalt zu niedrig und daß eine unrichtige Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile vorhanden ist. Es ist leicht möglich, daß darin der Grund zu suchen ist, daß in der menschlichen Pathologie vorkommende Avitaminosen so schwer ätiologisch aufzuklären waren. Setzt man in diesen Fällen den fehlenden Bestandteil hinzu, so bleibt der Erfolg aus, da noch andere Faktoren unbeachtet geblieben sind.

Unter Umständen kann eine an und für sich vollkommen richtig gewählte Nahrung sich als falsch erweisen, wenn besondere Anforderungen wie schwere Arbeit, Wachstum, Geburt und Stillen an den Organismus gestellt werden. Alle diese Umstände müssen berücksichtigt werden, wenn wir die Erkrankungen besprechen, die uns hier besonders interessieren. Die ungenügende Bewertung solcher Bedingungen hat uns die Einsicht in die Ursachen und Entstehungsweisen der merkwürdigen und rätselhaften Zustände wie Hungerödem und Pellagra so erschwert. Selbst ein gut gebildeter Arzt

kann leicht von der Wahrheit abgelenkt werden, wenn er seine Patienten über deren Ernährungsweise ausfragt und daraufhin eine lange Liste von Nahrungsmitteln erfährt, an welchen eigentlich nichts auszusetzen ist. Doch wird seine Aufmerksamkeit bald auf scheinbare Nebenbedingungen wie die Lebensweise, Art der Arbeitsleistung, Koch- und Zubereitungsweise der Speisen, gelenkt, Bedingungen, die alle von ätiologischer Bedeutung sind.

Trotzdem eine Anzahl der von mir zuerst ausgesprochenen Ideen jetzt unter dem Namen anderer Forscher geht, bin ich doch glücklich, daß die Vitaminforschung schon so viele praktische Erfolge erzielt hat. Zu der Verbreitung dieser Ideen hat nach meiner Meinung (die vielleicht unrichtig ist) nicht zum geringen Teile die von mir im Jahre 1912 eingeführte Bezeichnung „Vitamin" beigetragen. Die Prägung des Wortes „Vitamin" diente als Schlagwort, das selbst dem Laien etwas Bestimmtes übermittelte, und es ist nicht nur Zufall, daß gerade zu jener Zeit die Forschung in dieser Richtung sich so sehr entwickelte.

Meine Meinung von der glücklichen Wahl dieser Bezeichnung ist bestärkt einerseits dadurch, daß sie populär geworden ist (denn ein unglücklich gewähltes Schlagwort kann nie populär werden wie ein Volkslied ohne Seele), andererseits dadurch, daß andere Forscher sich unermüdlich bemüht haben eine andere Nomenklatur einzuführen wie: akzessorische Nahrungsbestandteile, Nahrungshormone, wasserlöslicher Faktor B und fettlöslicher Faktor A, Nutramine, Auximone (für Pflanzen). Manche von diesen Bezeichnungen sind nicht besser, viele schlechter gewählt.

Historische Übersicht.

Trotzdem die Vitaminlehre in ihrer gesamten Ausdehnung nicht älter als 10 Jahre ist und obwohl bis vor kurzer Zeit allgemein die Meinung herrschte, daß zu einer vollständigen Ernährung eines tierischen Organismus Eiweißkörper, Fette, Kohlenhydrate, Salze und Wasser genügten, fehlt es in der älteren Literatur nicht an Angaben, die eigentlich schon lange zum eifrigen Suchen von weiteren lebenswichtigen Nahrungsbestandteilen hätten veranlassen sollen. Die Fortschritte, die die Vitaminlehre bereits gemacht hat, lassen die Existenz solcher Substanzen nicht mehr leugnen und jedes Jahr bringt uns Tatsachen, die die Bedeutung der Vitamine für das Leben erweitern.

Die wissenschaftliche Forschung, die zu dem Begriff der Vitamine führte, wandelte durch viele Zwischenstufen, die wir hier kurz behandeln wollen. Einen starken Ansporn zu der modernen Entwicklung der Ernährungslehre gaben die Resultate der Eiweißchemie, die wir in erster Linie den klassischen Arbeiten von Emil Fischer und Kossel verdanken. Diese Arbeiten haben nicht nur die Kenntnisse über die Zusammensetzung der Eiweißkörper gefördert, sondern sie gaben auch Anlaß, die Beziehungen zwischen den einzelnen Nahrungsbestandteilen zu studieren. Vor allem haben sie gezeigt, daß die verschiedenen Proteine qualitativ wie auch quantitativ verschiedene Zusammensetzung aufweisen. Die in der Natur vorkommenden Eiweißkörper sind physiologisch nicht gleichwertig. Ohne hier auf Einzelheiten einzugehen, die in allen Lehrbüchern behandelt werden, wollen wir nur die Tatsachen besprechen, die mit der Vitaminlehre in Beziehung stehen. Durch zahlreiche Versuche ist gezeigt worden, daß einige Aminosäuren wie das Tyrosin, Tryptophan, Arginin und Lysin für den tierischen Organismus mehr oder weniger unentbehrlich sind. Dieses Kapitel ist auch jetzt noch nicht ganz abgeschlossen, doch wissen wir, daß einige Eiweißkörper wie Zein (dem Tryptophan fehlt) oder Gelatine (der einige wichtige Aminosäuren fehlen) nicht als die einzige Proteinquelle für den tierischen Organismus dienen können. Auch wurde in der neuesten Zeit wieder oft behauptet, daß vom Tier eine Nahrung, die als Bestandteil tierische Proteine enthält, besser aus-

genutzt würde als eine, die aus pflanzlichen Proteinen besteht. Diese Auffassung stützt sich vorzugsweise auf die Vermutung, daß die tierischen Eiweißkörper eine Zusammensetzung besitzen, die dem Organeiweiß näher steht als die pflanzlichen Produkte. Das heißt, der tierische Organismus braucht eine geringere Zufuhr davon, um sich dauernd im Stickstoffgleichgewicht zu befinden. Dieser Ideengang wurde von Thomas (1) dazu benutzt, um die verschiedenen Eiweiße tierischen und pflanzlichen Ursprungs, je nach ihrer biologischen Wertigkeit hin zu gruppieren. Alle diese Fragen haben in der Entwicklung der Vitaminlehre ihre Bedeutung gehabt und sind noch jetzt in enger Beziehung zu manchen von unseren Problemen, die wir noch später besprechen werden.

Ein weiteres Problem, welches uns interessiert, ist die Frage nach den synthetischen Fähigkeiten des tierischen Organismus. Die merkwürdigen Ausfallerscheinungen, die wir in diesem Werke behandeln, wurden oft darauf zurückgeführt, daß den Tieren die Fähigkeit abgehen sollte, einige der Körperbestandteile synthetisch aufzubauen. Die Substanzen, die hier in erster Linie in Betracht kommen, sind die Nukleine und die Lipoide oder Phosphatide. Wäre dies wirklich der Fall, so müßten diese Substanzen auch als Vitamine betrachtet werden, eine Anschauung, die auch jetzt noch von manchen Autoren verfochten wird. Schon die älteren Arbeiten, in denen den damaligen Anschauungen nach mit gereinigten Nahrungsbestandteilen Versuche am Tierkörper angestellt wurden, haben nahezu bewiesen, daß die Nukleine und Lipoide synthetisiert werden können. Trotzdem begegnen wir in Arbeiten, die in den letzten Jahrzehnten ausgeführt wurden und in denen diesen Substanzen eine wichtige, heilende und nährende Eigenschaft zugeschrieben wird, einer Anschauung, die ihren Gipfel in der Aufstellung der Phosphor-Insuffizienztheorie für die Erklärung der Beriberi und ähnlicher Krankheiten von H. Schaumann (2) gefunden hat. Diese Auffassung wurde von mir energisch angegriffen, um den Vitaminen Eingang in die Wissenschaft zu verschaffen. Die Beziehungen zwischen den beiden Körperklassen wollen wir noch in einem besonderem Kapitel besprechen und daher die Frage an dieser Stelle nur streifen.

Schon vor der Einführung der Vitaminlehre begegnen wir Arbeiten, die sich mit der Synthese der Lipoide im Tierkörper befaßten. McCollum, Halpin und Drescher (3) zeigten an Hennen, die mit lipoidfreier Nahrung ernährt wurden, daß die gelegten Eier einen normalen Lezithingehalt aufweisen. Fingerling (4) und auch Abderhalden (5) haben zeigen können, daß die Tiere ihren Bedarf an organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten zu decken imstande sind. Doch finden wir in der Beschreibung des Gesundheitszustandes manche Eigentümlichkeiten, die doch auf eine gewisse Bedeutung der Lipoide für das Leben hindeuteten; und es blieb der Vitaminforschung vorbehalten, die Sachlage völlig zu klären.



In diesem Zusammenhange wollen wir vor allem die wichtigen, aus dem Jahre 1909 stammenden, Arbeiten von Stepp (6) besprechen. Er machte die wichtige Beobachtung, daß man Mäuse, die mit alkoholerschöpftem Brot und Milch ernährt werden, nicht am Leben erhalten könne. Wird dagegen der Auszug mit der extrahierten Nahrung wieder vereinigt, so erholen sich die Tiere wieder. In einer zweiten Arbeit überzeugte sich Stepp (7), daß es sich nicht um etwa durch Extraktion verlorene Salze handelte und zählte die lebenswichtigen Substanzen der Gruppe der Lipoide zu. Trotzdem der letzte Schluß nicht ganz berechtigt war, verdienten die Arbeiten Stepps tatsächlich mehr Aufmerksamkeit als sie zur Zeit ihrer Veröffentlichung gefunden haben. Dies war leider nicht der Fall, da die Verlegung der lebenswichtigen Substanzen in die Lipoidklasse, die bereits als lebenswichtig galten, keinen wichtigen Fortschritt bedeutete.

Außer den Forschungen von Stepp konnten die Vitaminideen bereits aus den Arbeiten abgeleitet werden, die die Bedeutung der Salze für die Ernährung studierten. Hier hat sich besonders die Schule von Bunge große Verdienste erworben. Eine andere Reihe von Versuchen beschäftigte sich mit dem Studium über die Verwertung von gereinigten Nahrungsbestandteilen, besonders bei der Maus, der Ratte und beim Hunde.

Im Jahre 1873 untersuchte Forster (8), ob Hunde bei aschefreier Nahrung am Leben erhalten werden könnten. Und zwar verfütterte er die Fleischrückstände, die nach der Bereitung von Liebigs Fleischextrakt übrig blieben. Diese Rückstände wurden wiederholt mit destilliertem Wasser erschöpft und enthielten zum Schluß nur 0,8 % Asche. Sie wurden den Hunden zusammen mit Fett, Zucker und Stärke verabreicht mit dem Resultat, daß die Tiere früher eingingen als die Hungertiere. Untersuchungen an Tauben, die mit Kasein und Stärke (und manchmal etwas Fett) gefüttert wurden, ergaben dasselbe Resultat und vor allem waren die Symptome höchstinteressant, die Forster bei den Tauben beobachtete. Sie verweigerten die Nahrung, büßten stark an Gewicht ein, zeigten Schwäche, Opisthotonus und merkwürdige Kreisbewegungen. Wie wir später sehen werden, waren diese Symptome, die Forster auf Salzmangel zurückführte, wahrscheinlich identisch mit der Polyneuritis gallinarum, einer Krankheit, die von Eijkman 1897 bei Hühnern beschrieben wurde. In dieser Meinung werden wir noch bestärkt, wenn man die Lebensdauer dieser Tauben näher ins Auge faßt, welche 13, 26 resp. 31 Tage betrug. Bei Hunden wurde Tremor, eigentümlicher Gang und paresisähnliche Schwäche festgestellt.

Die Arbeiten aus Bunges Laboratorium, auf welche dieser Forscher in seinem Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie (9) Hinweise machte, verdienen ebenfalls unser Interesse. Lunin (10) beschrieb Versuche an Mäusen, die mit Kasein, Fett und Rohrzucker gefüttert wurden. Von 5 Tieren lebte eins 11 resp. 13, 14, 15 und 21 Tage, während hungernde

Tiere 3 bis 4 Tage lebten. Der Zusatz von Soda, die die Aufgabe hatte, die aus dem Eiweiß hervorgehende Schwefelsäure zu neutralisieren, verlängerte das Leben der Tiere etwas und Milchasche zeigte ebenfalls dieselbe Wirkung. Lunin erklärte die Resultate durch Fehlen der organischen Phosphorverbindungen (Lezithin) und durch das gestörte Gleichgewicht zwischen den anorganischen und organischen Nahrungsbestandteilen. Nun hatte Lunin die außerordentlich wichtige Beobachtung gemacht, daß Mäuse mit Milchpulverfütterung noch sehr gut nach 2¹/₂ Monaten leben können und schloß daraus, daß **Milch außer den bekannten Bestandteilen noch andere unbekannte lebenswichtige Substanzen enthält.** Daß dieser Schluß bereits 1881 gemacht worden ist, muß uns wirklich in Erstaunen versetzen. Zu ähnlichen Endresultaten kam auch Socin (11) 1891 in demselben Laboratorium. In seinem Falle lautete das Problem zu untersuchen, ob anorganisch oder organisch gebundenes Eisen im Tierkörper besser ausgenutzt wird. Hier wurden Mäuse mit einem Gemisch von Blutserum, Fett, Zucker, Stärke, Zellulose und Asche (der Milch entsprechend) gefüttert. Das darin fehlende Eisen wurde in Form von Hämoglobin, Hämatin oder Eisenchlorid zugeführt, ohne daß der geringste Einfluß auf die Lebensdauer beobachtet werden konnte. Die Tiere starben alle nach 32 Tagen, während die Kontrollen auf Eigelb, Stärke und Zellulose noch nach 99 Tagen am Leben waren. Zu denselben Resultaten gelangte auch Bunge (12) selbst. Häusermann (13), der an Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden arbeitete, die mit Weißbrot und Reis ernährt wurden, konnte wohl eine Besserung nach Eisenzusatz erlangen, doch vermochte er einen normalen Ernährungszustand nicht herbeizuführen. Die Versuche von Socin wurden von Hall (14) und von Coppola (15) bestätigt.

Wenn wir nun zu den einfachen Fütterungsversuchen übergehen, so finden wir eine Arbeit von Pasqualis (16), der Hühner mit einem Nahrungsgemisch aus 14% Eiereiweiß, 65% Maisstärke, 4% Zucker, 9% Olivenöl, 2% Holzspäne, 1% Kochsalz und 1% Salzgemisch (der Maisasche entsprechend) fütterte. Zu seinem Erstaunen sah er, daß die Tiere an Gewicht verloren und starben und dies trotz der großen Nahruugseinnahme. Die ersten exakten Fütterungsversuche an Ratten wurden wohl von Henriquez und Hansen (17) gemacht. Die Versuche waren allerdings meistens kurzfristig und dauerten nur 3—4 Wochen. Während dieser Zeit nahmen die Ratten an Gewicht zu und zeigten Stickstoffretention. Die Versuchszeit war eben zu kurz bemessen um Nahrungsmangel zu entdecken. Anders erging es Falta und Noeggerath (18), die diese Versuche wiederholten. Sie fütterten verschiedene Eiweißarten tierischen Ursprungs zusammen mit Fett, Zucker, Stärke, Salzen, Lezithin und Cholesterin. Trotzdem keine der obigen Kombinationen auf die Dauer genügte, war es möglich, Vergleichswerte ver-

schiedener Proteine zu erhalten, da die Ernährungsfehler nach verschiedenen Zeitabständen eintraten. Die Mängel der Diät kamen nur nach langer Fütterungszeit zum Vorschein. Hätte man die Versuche nach 4 Wochen unterbrochen, so könnte man zu dem falschen Schluß gelangen, daß die Nahrung vollwertig sei. Die Nahrungsaufnahme verringerte sich nämlich und es wurde die interessante Beobachtung gemacht, daß die Augen der Ratten pathologische Veränderungen aufwiesen, auf die wir noch zu sprechen kommen. Jacob (19) berichtete aus dem Laboratorium von O. Frank über Fütterungsversuche an Tauben und Ratten mit einem Nahrungsgemisch, das zur damaligen Zeit als vollständig galt. Die Tauben starben nach einem Maximum von 4 Wochen mit Symptomen einer heftigen Verdauungsstörung, lebten aber etwas länger, wenn das Kasein durch Fleischpulver ersetzt wurde. Ratten dagegen lebten länger mit Kaseingemisch und starben nach 43, 73 und 125 Tagen. Als Todesursache wurde unzweckmässige Zusammensetzung der Nahrung, ihre Gleichförmigkeit und Mangel an stimulierenden Bestandteilen betrachtet. Denselben Schlußfolgerungen begegnen wir ziemlich oft in der älteren wie auch in der neueren Literatur. So z. B. betrachtete McCollum (20) die Ernährungsmißerfolge, die bei synthetischen Nahrungsgemischen entstanden als durch Mangel an Riech- und Reizstoffen aufgetreten, obwohl er jetzt selbst einer der eifrigsten Verfechter der neuen Ideen ist. Durch Zusatz von diesen Riech- und Reizstoffen konnte er allerdings eine Besserung des Ernährungszustandes nicht erzielen. Eine sehr interessante Arbeit wurde von Watson (21) ausgeführt. Er fütterte Ratten mit verschiedenen Fleischsorten und zwar wählte er junge und erwachsene Tiere. Die jungen Tiere starben sehr schnell oder sie zeigten Wachstumshemmung, erwachsene Tiere dagegen litten an Paresen und Sterilität. Dieses letzte Symptom war nicht auf Tryptophanmangel zurückzuführen. Tiere mit Wachstumshemmung wuchsen wieder normal bei gemischter Kost.

Um das Jahr 1906 erschienen die klassischen Arbeiten von Hopkins und seinen Schülern, die sich in ihren Schlußfolgerungen durch große Klarheit auszeichneten. Hopkins fütterte Mäuse mit einem Gemisch, das als Protein Zein (eins der Maisproteine) enthielt, welches sich durch Fehlen des Tryptophans auszeichnet. Die jungen Tiere vermochten bei dieser Nahrung nur 16 Tage zu leben, während ein Zusatz dieser Aminosäure die Lebensdauer um 14 Tage verlängerte. Das Tyrosin war ohne Einfluß. Schon aus diesen Resultaten, nämlich aus der kurzen Lebensdauer, schien es wahrscheinlich, daß in der obigen Nahrung außer Tryptophan noch andere Substanzen fehlten. Der Zustand der so ernährten Tiere war nach der Beschreibung von Wilcock und Hopkins (22) nicht glänzend. Die Tiere waren torpid, hatten kalte Extremitäten, halbgeschlossene Augen und schleimigen Pelz. Zu jener Zeit dachte Hopkins, daß das Tryptophan als die Muttersubstanz des Adrenalins aufzufassen sei. Die chemische Natur der fehlenden Bestandteile

(auch nach Tryptophanzusatz) wurde damals nicht erkannt, doch veranlaßten die Versuche Hopkins (23) zu geradezu prophetischen Äußerungen, die hier wörtlich wiedergegeben werden sollen: "But further, no animal can live upon a mixture of pure protein, fat, and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied, the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissues or other animals and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates and fats. Physiological evolution, I believe, has made some of these well nigh as essential as are the basal constituents of diet; lecithin for instance, has been repeatedly shown to have a marked influence upon nutrition, and this just happens to be something familiar, and a substance that happens to have been tried. The field is almost unexplored, only it is certain that there many minor factors in all diets, of which the body takes account. In diseases, such as rickets, and particularly in scurvy, we have had for long years knowledge of dietetic factor, but though we know how to benefit these conditions empirically, the real errors in the diet are to this day quite obscure. They are, however, certainly of the kind which comprises these minimal qualitative factors that I am considering. Scurvy and rickets are conditions so severe that they force themselves upon our attention, but many other nutritive errors affect the health of individuals to a degree most important to themselves, and some of them depend upon unsuspected dietetic factors".

Alles was Hopkins in diesem kurzen Paragraph sagte, trifft bis heute zu, obwohl er auf dem damals herrschenden Standpunkt fußte, daß z. B. das Lezithin lebenswichtig sei. Diese Ansichten von Hopkins blieben bis auf die jüngste Zeit unbekannt, was wohl damit zusammenhängt, daß er experimentelle Belege erst im Jahre 1912 veröffentlichte [1]).

Bis vor kurzem mangelte es nicht an Stimmen, die die Existenz dieser lebenswichtigen Substanzen in Abrede stellten. Ich brauche nur an die Arbeit von Abderhalden und Lampé aus dem Jahre 1913 (25) zu erinnern, während in der neuesten Zeit Abderhalden seine Meinung darüber geändert hat. Abderhalden (26) führte zahlreiche Fütterungsversuche mit verschiedenen Eiweißkörpern und abgebautem Fleisch usw. aus, ohne jemals zu erkennen, daß diesen Nahrungsgemischen etwas Wichtiges mangelte [2]).

---

[1]) So z. B. irrt sich Röhmann (24), wenn er behauptet, daß die von mir ausgesprochenen Ideen von Hopkins stammten. Als ich im Jahre 1911 das Gebiet betrat, waren mir die Ansichten von Hopkins vollständig unbekannt.

[2]) Als ich im Jahre 1908 im Städtischen Krankenhaus in Wiesbaden arbeitete, führte ich auf Abderhaldens Veranlassung einige Fütterungsversuche an Hunden aus. Die Tiere wurden mit Edestin, Gliadin, Milchpulver und Fleisch neben den anderen üblichen Bestandteilen gefüttert und da die Versuche nicht sehr erfolgreich waren, wurde nur ein kleiner Teil von Abderhalden und mir (27) veröffentlicht. Zu jener Zeit starben mehrere meiner Hunde, so daß der Stoffwechselversuch immer von Neuem angefangen werden mußte und ich machte schon damals die Beobachtung, daß die mit Gliadin oder Edestin gefütterten Tiere sich außer-



Tatsächlich aber haben die Versuche nicht sehr lange gedauert; die verschiedenen Bestandteile waren nicht sorgfältig gereinigt. Dabei muß bemerkt werden, daß in diesen Versuchen oft kurze Perioden mit einer Nahrung in mehr natürlichem Zustande eingeschaltet wurden, wodurch den drohenden Insuffizienzsymptomen zeitweise abgeholfen wurde. Vor allen Dingen müssen wir erkennen, daß beim Hunde die Symptome, die durch mangelhafte Nahrung verursacht werden, nicht so ausgesprochen sind als bei Tauben und Ratten, wie wir noch später sehen werden. In einer Zeitperiode, in welcher die Vitamintheorie schon bekannt war, fand allerdings Abderhalden (29), daß das verdaute Kasein für erwachsene Tiere weniger Wert besitzt als verdautes Fleisch. Augenscheinlich nahm er an, daß das Glyzin den Unterschied machen könne, da er besondere Versuche unter Zusatz dieser Aminosäure, natürlich ohne Erfolg, anstellte. Ähnliche Vorwürfe können wir den Versuchen von Grafe (30) machen, der die eiweißsparende Wirkung von Ammoniumsalzen untersucht hat und auch vielen anderen Autoren auf dem Gebiete der tierischen Ernährung.

Als einer der Letzten focht der verstorbene Röhmann (31 u. l. c. 24) die Vitaminlehre an. Er sprach die Meinung aus, daß die Existenz der Vitamine nur deswegen angenommen würde, weil die einzelnen Untersucher kein Glück mit ihren Versuchstieren hatten. Die dieses Thema behandelnde Monographie von Röhmann ist nicht sehr logisch aufgebaut, da er zum Schluß doch die Existenz der Vitamine, allerdings unter einem anderen Namen, annimmt. Seine Ansichten sind übrigens von so vielen Autoren widerlegt worden, daß wir auf sie nicht mehr eingehen wollen.

Trotz der großen Beobachtungsgabe von Forschern wie Bunge und Hopkins, könnte meiner Meinung nach die Vitaminlehre niemals die heutige Bedeutung erlangt haben, wenn nicht von anderer, nämlich von klinischer Seite ein mächtiger Ansporn gegeben worden wäre. Die Tierexperimente, die wir oben besprochen haben, fanden keine Anwendung in der menschlichen Pathologie, da die meisten Kliniker nicht mehr geneigt sind, die Resultate der Tierversuche auf den Menschen zu übertragen. Außerdem war berechtigterweise das große Interesse an den Vitaminen erst dann erweckt, als auf die Anwendung der Resultate für die menschliche Pathologie und Physiologie hingewiesen wurde. Seit langer Zeit, lange vor den erlangten

ordentlich rasch erholten, sobald ihnen entweder Milchpulver oder Fleisch verabreicht wurden. Mehrere Male schrieb ich damals an Abderhalden, daß die Edestin- und Gliadinmischung nicht ausreichend war, um die Tiere am Leben zu erhalten. Die Symptome, die ich damals gesehen habe, erinnerten sehr an den Zustand, den Chittenden und Underhill (28) bei erbsenernährten Hunden beobachteten. Auf meine Briefe erhielt ich die gleichlautende Antwort von Abderhalden, nämlich, daß bei solchen Stoffwechselversuchen der Erfolg von der Art der Behandlung der Tiere abhängig sei. Dem Rat habe ich vergeblich zu folgen gesucht, die Hunde wollten eben bei einer so schlechten Nahrung keine Freundschaft mit mir schließen.



Laboratoriumsresultaten, begegnen wir Meinungen in der Literatur, die die Ätiologie des Skorbuts, der Rachitis und der Pellagra in einem nahezu richtigen Licht erblickten. Die Entstehungsbedingungen dieser Krankheiten waren aber viel zu kompliziert, um sich für eine unmittelbare experimentelle Untersuchung zu eignen. Grundverschieden dagegen war die Sachlage mit Beriberi. Hier hatten wir mit einem Problem zu tun, das ätiologisch verhältnismäßig einfach war, da die Krankheit logischerweise mit dem kontinuierlichen Konsum von Reis in kausalen Zusammenhang gebracht werden konnte. Trotzdem war ein langjähriger Kampf nötig, um dieser Auffassung Eingang in die Literatur zu erzwingen. Als ich die erste Auflage dieses Werkes im Jahre 1913 niederschrieb, war ich noch genötigt, einen harten Kampf darum zu führen. Dies ist jetzt allerdings nicht mehr nötig, da die Stellung der Beriberi als einer Avitaminose allgemeine Anerkennung gefunden hat. Wir wollen die Geschichte der Beriberiforschung an den Schluß dieses Kapitels verlegen, da sie logisch als Einleitung für die Erkennung der Vitamine dienen kann.

Wir wollen hier mit der Besprechung des Skorbuts anfangen, obwohl diese Krankheit eigentlich keinen direkten Anlaß zur Vitaminforschung gegeben hat. Skorbut aber ist die erste Krankheit, die ätiologisch mit einer gewissen Ernährungsweise in Beziehung gebracht worden ist. Die Ursache dafür, daß der Skorbut keinen unmittelbaren Anstoß zur weiteren Forschung gab, war in der Mannigfaltigkeit der Ernährung zu suchen, die als krankheitserzeugend zu betrachten wäre. Die Ursache der Erkrankung ließ sich scheinbar nur schwer durch Mangel eines und desselben Stoffes erklären.

Es war wohl Kramer (32), ein österreichischer Militärarzt, der das Wesen des Skorbuts zum erstenmal erkannte. Im Jahre 1720 mit einer Feldarmee in Ungarn, hatte er mit einer schweren Skorbutepidemie zu tun. Er schrieb damals an seine Behörden und Kollegen, um Hilfe zu bekommen. Von da aus wurde ihm eine Sendung trockener antiskorbutischer Kräuter gesandt, mit dem Resultat, daß Tausende an dieser Krankheit starben. Er schrieb darüber in seinem Buche wie folgt:

„Skorbut ist eine schreckliche Krankheit, für welche eine Kur in der besten Apotheke nicht zu finden ist. Pharmazie hilft nicht, ebensowenig Chirurgie. Nehme acht vor einer Blutung, scheue Quecksilber wie Gift. Man kann versuchen, das Zahnfleisch zu reiben, die steifen Gelenke mit Fett einzureiben, alles vergeblich. Kann man aber grüne Gemüse erhalten, kann man eine genügende Menge der edlen, antiskorbutischen Säfte herstellen, stehen Apfelsinen, Limonen oder Zitronen zur Verfügung oder deren präservierte Pulpe oder Saft, so daß man daraus eine Limonade herstellen kann, oder in Mengen von 3—4 Unzen selbst verabreichen, dann ist man imstande, das schreckliche Unheil ohne Hilfe von außen zu kurieren." Wie wir sehen,

empfahl Kramer eine Therapie, wie sie auch heute nicht besser gewählt sein konnte.

Bachstrom (33) erkannte schon im Jahre 1734, daß die Entstehung des Skorbuts nicht in kaltem Wetter, nicht in Seeluft und Salzfleisch ihre Ursache hat, sondern durch Mangel an frischem Gemüse bedingt ist. Diesen letzten Grund hat er als die primäre Ursache der Erkrankung aufgefaßt. Lind (34), in seinem Werke über den Skorbut, hat über zahlreiche Fälle berichtet, die durch Apfelsinen- oder Zitronendarreichung geheilt wurden. Apfelwein (Cider) war nächst den Apfelsinen wirksam. Er machte schon damals die wichtige Beobachtung, daß sogar sehr schwere Fälle in etwa 6 Tagen zur Heilung gebracht werden konnten und erkannte auch, daß mühsame Arbeit die Skorbutsymptome beschleunigte. Wenn wir jetzt zu der modernen Skorbutgeschichte kommen, so müssen wir vor allem den Namen von Barlow (35) erwähnen, der das Entstehen des infantilen Skorbuts (auch Möller-Barlowsche Krankheit genannt) auf das Verabreichen von langerhitzter Milch zurückführte. Doch war es erst in der neuesten Zeit, nämlich 1907, daß die Entdeckung des experimentellen Skorbuts der Meerschweinchen gemacht wurde, eine Entdeckung, die von großer Bedeutung für die Vitaminforschung geworden ist. Die Arbeit von Holst und Frölich (36) darüber wurde von vieler Seite einer Nachprüfung unterzogen und gänzlich bestätigt.

Die Rachitisforschung ist eigentlich erst in den letzten Jahren experimentell in Angriff genommen worden, obwohl z. B. Miller (37) schon in der Prä-Vitaminperiode die Rachitis mit einer besonderen Ernährungsweise in Beziehung brachte. Er betrachtete viele seiner Fälle durch Mangel an Butter entstanden und empfahl als Heilmittel: Milch, Sahne, Butter, Eigelb und Lebertran. Schabad (38) sah einen deutlichen Unterschied zwischen Olivenöl, Sesamöl und Lebertran in ihrer Wirkung auf Rachitis und in einer weiteren Arbeit (39) wirft er die Frage über die Natur der rachitisheilenden Substanz auf. Er überzeugte sich, daß dieselbe kein Ferment ist und daß ihre Wirksamkeit durch einstündiges Erhitzen auf 100° nicht vernichtet wird. In unseren Kenntnissen über Skorbut und Rachitis sind während des großen Krieges große Fortschritte gemacht worden, über welche wir in den späteren Kapiteln berichten werden.

Beriberi ist eine Avitaminose, über welche wir am besten unterrichtet sind. Obwohl Beriberi Hunderte und vielleicht Tausende von Jahren bekannt ist, sind erst in den letzten 25 Jahren tatsächliche Fortschritte in bezug auf ihre Entstehung und Verhütung gemacht worden. Doch muß auch zugegeben werden, daß die Zahl der Beriberifälle ohne Zweifel mit der Einführung der modernen Maschinen zur Reisreinigung ums Vielfache gestiegen ist. Es ist wohl zuerst von Wernich (40) und van Leent (41) vermutet worden, daß zwischen dem Reiskonsum und Beriberi ein kausaler Zusammenhang existiere. Im Jahre 1882 führte Takaki (42) eine Änderung der Reis-

diät in der japanischen Marine ein, die durch Fleisch, Brot, Obst und Gemüse ersetzt wurde und seit dieser Zeit ist die früher so schwere Beriberi so gut wie verschwunden.

Die Tabellen von Takaki sind außerordentlich lehrreich. So zeigt die Abb. 1, daß gleichzeitig mit der Abschaffung der Reisdiät im Jahre 1882 in der japanischen Marine ein jäher Absturz der Zahl der Beriberifälle erfolgte, die darauf dauernd gering blieb. Aus der Abb. 2 und 3 sehen wir ferner,

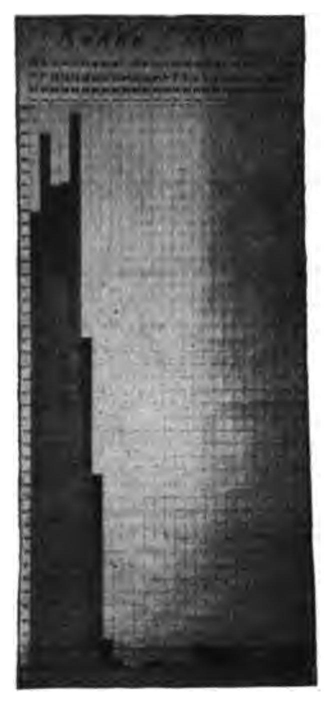

Abb. 1. Abfall der Zahl der Beriberifälle in der japanischen Marine infolge der Fleischzulage: (nach Takaki).


Abb. 2. Der Kalorienwert der Nahrung sank (vgl. Abb. 1).


Abb. 3. Das Körpergewicht stieg an (vgl. Abb. 1 u. 2).

daß, obwohl der Kalorienwert der neuen Diät im Vergleich zur früheren (beriberiauslösenden) Diät geringer war, das durchschnittliche Körpergewicht der Mannschaft bedeutend anstieg.

Noch viel wichtigere Fortschritte wurden auf Java von holländischen Forschern erzielt. Auf Grund von sehr reichem statistischem Material, das auf Eijkmans Veranlassung in 101 javanischen Gefängnissen in den Jahren 1895—1896 gesammelt wurde, gelang es Vordermann (43) nachzuweisen, daß die Krankheit mit dauerndem Konsum von weißem (poliertem) Reis in Beziehung gebracht werden kann. Die Schwankungen der Zahl der Beriberifälle bei verschiedenen Reissorten wird in ausgezeichneter Weise in Vordermanns Tabelle illustriert:

Reissorte	Zahl der Gefangenen	Zahl der Beriberifälle	Faktor Beriberifälle / Zahl der Gefangenen
Weißer Reis	150 266	4201	1 : 39
Reis mit partiellem Silberhäutchen	35 082	85	1 : 416
Unpolierter Reis	96 530	9	1 : 10 725

Die von Vordermann veröffentlichten Tatsachen wurden von Braddon (44) auf der malayischen Halbinsel an einem großen Material bestätigt. Er konnte zeigen, daß die Eingeborenen wie die Stämme der Tamilen, welche sich von Reis nähren, der als „cured" oder als „parboiled" bezeichnet wird, frei von dieser Krankheit bleiben. Dieser Reis zeichnet sich dadurch aus, daß er vor dem Gebrauch gedämpft wird, wodurch die Spelzen leicht abgehen und das Polieren überflüssig machen. Auf die Beobachtung Braddons sich stützend, unternahm Fletcher (45) in Kuala-Lumpur-Irrenhaus 1905 Versuche an Geisteskranken, die ein Jahr dauerten mit dem Zwecke, einen Unterschied zwischen gedämpftem und vollständig geschältem Reis zu entdecken. Durch die ganze Periode war die Nahrung nur in der Qualität verschieden; von 120 Patienten mit geschältem Reis erkrankten 36 an Beriberi, wovon 18 gestorben sind, während bei 123 Patienten mit gedämpftem Reis nur 2 Beriberifälle vorkamen. Die 2 Fälle waren übrigens schon als solche in das Krankenhaus aufgenommen. Ellis (46) berichtete 1909 über ähnliche Versuche aus dem Irrenhaus in Singapore, die sich bis zum Jahr 1901 erstreckten. In seiner sehr lehrreichen Statistik zeigte er deutlich, daß die Anzahl der Beriberifälle dort ständig von Jahr zu Jahr abnahm, wenn der weiße Reis durch die gedämpfte Sorte allmählich ersetzt wurde. Analoge Resultate wurden auch von Fraser (47) an gesunden Arbeitern erhalten.

Im Jahre 1897 fand Eijkman (48) (vgl. Vordermann), daß Beriberi durch einen dauernden Konsum von weißem Reiß verursacht wird, d. h. daß durch den Polierprozeß ein Bestandteil des Reises verloren geht, der vor dem Ausbruch der Krankheit schützt. Als der wichtigste Teil des Reiskorns wurde von den holländischen Autoren das sogen. „Silberhäutchen" (silvervlissen) betrachtet, das die aus dem weißen Reis entstehenden Toxine neutralisieren sollte. Daraufhin gelang es Fraser und Stanton (49) an der Hand von Reisschnitten klarzumachen, daß beim Polieren des Reises Substanzverluste eintreten, die weitgehender sind als das Silberhäutchen allein.

Einen großen Fortschritt bedeutet die Entdeckung der experimentellen Beriberi durch Eijkman (50). Diese Entdeckung wurde zufällig gemacht, indem Eijkman beobachtete, daß Hühner, die sich von Speiseresten eines Beriberikrankenhauses ernährten, an einer Krankheit eingingen, die er mit großem Scharfsinn als analog zu der menschlichen Beriberi erkannte. Diese

Entdeckung, die im Jahre 1896 gemacht wurde (die Krankheit wurde Polyneuritis gallinarum genannt), erlaubte es, von den Versuchen an Menschen abzukommen und gestattete ein viel reicheres experimentelles Material in kürzerer Zeit zu sammeln.

Nach der Entdeckung der experimentellen Beriberi ging Eijkman einen Schritt weiter. Er fand, daß der Zusatz von Perikarp des Reiskornes oder auch der Reiskleie zum weißen Reis den Ausbruch der Krankheit bei den Tieren zu verhüten imstande war. Für diese Tatsache fand er allerdings nicht die richtige Erklärung. Er glaubte nämlich, daß sich aus der Stärke des Kornes Toxine entwickeln, die auf das Nervensystem deletär wirken und die in ihrer Schädlichkeit durch den Zusatz von Perikarp verhindert werden. Dies ist ja weiter nicht merkwürdig, da in damaligen Zeiten das Wesen der Krankheit recht rätselhaft war. Eijkman (51) machte außerdem die wichtige Beobachtung, daß der wässerige Extrakt der Reiskleie heilende Eigenschaften besitzt. Phytin wurde darin entdeckt und gezeigt, daß es unwirksam ist. Er fand auch, daß die heilende Substanz dialysierbar ist und durch Zusatz von Alkohol nicht ausfällt. Die im Jahre 1897 gemachten Beobachtungen waren übrigens die einzigen, auf die sich die moderne Beriberiforschung stützen konnte. Es gebührt Eijkman das Verdienst, die Grundlagen für die in dieser Zusammenfassung aufgeführten Untersuchungen geschaffen zu haben.

Die Untersuchungen wurden daraufhin auch von Grijns (52) aufgenommen. Er konnte die Angaben von Eijkman völlig bestätigen. Er war übrigens der erste Forscher, der sich klar für die auch jetzt gültige Auffassung der Beriberi ausgesprochen hat. Grijns sagte nämlich, daß die Krankheit ausbricht, wenn in der Nahrung Stoffe fehlen, die für den Stoffwechsel des peripheren Nervensystems von Bedeutung sind[1]).

Ähnliche heilende Stoffe wie in der Reiskleie konnte Grijns in einer Bohnenart, in Katjang-idjoe (Phaseolus radiatus) und in Fleisch nachweisen und konnte zeigen, daß die Nahrungsmittel ihre heilende Kraft verlieren, wenn sie auf 120° erhitzt werden. Diese Experimente waren von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Frage und sie wurden auch von Eijkman (l. c. 51) bestätigt. Bréaudat (54) benutzte mit gutem Erfolge Reiskleie zur Heilung der menschlichen Beriberi. Fraser und Stanton (55) versuchten die Substanz aus der Reiskleie näher zu charakterisieren. Sie fanden, daß dieselbe in starkem Alkohol löslich ist und nach der Trennung von alkohollöslichen Proteinen ihre Aktivität behält. Sie führten Analysen von vielen Reissorten aus und glaubten, daß ein phosphorarmer Reis den Ausbruch der Beriberi auszulösen vermag. Daraufhin empfahlen sie den Phosphorgehalt als einen praktischen Indikator für den Nährwert des Reises.

[1]) Eijkman hat über diesen Punkt eine langdauernde Polemik geführt, doch gibt er jetzt zu (53), daß Grijns recht hatte.



So sollte z. B. Reis, der mindestens 0,46% P_2O_5 enthält, als unschädlich betrachtet werden. Man darf aber nicht vergessen, daß Schüffner und Kuenen (56) gezeigt haben, daß auch die Zubereitung der Reisnahrung ebenfalls von Wichtigkeit ist. Es muß nämlich der Reis mitsamt der Brühe genossen werden, was natürlich speziell für die ungeschälte Reissorte gilt. Wird die Brühe regelmäßig weggegossen, so kann auch in diesem Falle leicht Beriberi entstehen. Auf die Zahlen von Fraser und Stanton gestützt, betrachtete Schaumann (57) Beriberi als eine durch Mangel an organisch gebundenem Phosphor verursachte Störung des Stoffwechsels. Diese Theorie wurde daraufhin von Schaumann auf andere Avitaminosen, wie auf Skorbut und Schiffsberiberi erweitert. Sie fand Anhänger [Simpson und Edie (58)] und beherrschte dieses Gebiet der Pathologie bis zu der Vitaminperiode. Zu jener Zeit war wohl diese Hypothese am plausibelsten wegen des großen Unterschiedes im P-Gehalt von weißem Reis gegenüber der Reiskleie und wegen des unverdienten Rufes der organischen Phosphorverbindungen als Heilfaktor in der Medizin.

In den nächsten Jahren erschien in rascher Reihenfolge eine ganze Anzahl von Arbeiten, die sich mit der chemischen Natur der heilenden Substanz befaßten. Zu ihrer Darstellung wurden verschiedene Nahrungsmittel verwendet. Hulshoff Pol (59) konnte nachweisen, daß ein wässeriger Extrakt von Katjang-idjoe-Bohnen die heilende Kraft behält, nachdem man die Lösung mit Bleiazetat gereinigt hat. Aus in dieser Weise gereinigtem Filtrat erhielt dieser Autor eine kristallinische Substanz, die er X-Säure nennt; ob dieser Substanz irgendwelche physiologischen Eigenschaften zukommen, darüber fehlen weitere Angaben.

Schaumann (l. c. 2), der die Reihe der heilenden Nahrungsstoffe um einen neuen bereichterte, nämlich Hefe (worauf Thompson und Simpson (60) sie zur Behandlung der menschlichen Beriberi anwandten), untersuchte die Wirkung der schon bekannten Hefebestandteile. Unter anderem wurde die Wirkung von Hefenukleinsäure und Hefelezithin geprüft, ohne daß man eindeutige Resultate erhielt. Den Grund dafür werden wir später sehen. Eijkman (61) konnte zeigen, daß man den aktiven Bestandteil der Hefe mit 88% Alkohol ausziehen kann. Verfasser (62) konnte schon früher diese Beobachtung machen, doch ließ sich in dieser Weise nur ein geringer Teil daraus extrahieren. Teruuchi (63) zog Reiskleie mit schwacher Salzsäure aus, neutralisierte die Lösung, wobei Phytin ausfiel, dann dampfte er das Filtrat ein und extrahierte den Rückstand mit Alkohol. Die so erhaltene Lösung erwies sich als aktiv und enthielt nur einen geringen Teil des ursprünglichen P-Gehalts. Ähnliche Resultate wurden auch von Chamberlain und Vedder (64) erhalten. Sie fanden, daß die heilende Substanz durch Tierkohle absorbiert wird und wollten darauf ein Darstellungsverfahren gründen, das aber fehlschlug. Shiga und Kusama (65) fanden, daß das aktive

Prinzip der Reiskleie durch Erhitzen auf 130° in $^1/_2$% Salzsäurelösung oder in 1% Sodalösung vernichtet wird, nicht aber bei 100°.

Darstellungsversuche aus der Reiskleie wurden auch von Tsuzuki (66) mit wenig Erfolg versucht. Wegen des enormen Reichtums der Reiskleie an Phytin wurde diese Substanz von Aron und Hocson (67) als die heilende betrachtet; die guten Resultate, die von diesen Autoren erhalten wurden, können dadurch erklärt werden, daß das Phytin etwas von der wirksamen Substanz mitgerissen hatte. Die Versuche mit Phytin wurden schon früher von Eijkman ausgeführt und als resultatlos bezeichnet; sie konnten auch von Cooper und Casimir Funk (68) widerlegt werden.

Wollen wir unsere Kenntnisse über die chemische Natur des aktiven Prinzips vor der Einführung der Vitaminlehre (bis 1911) kurz resümieren, so waren folgende Tatsachen mit Sicherheit bewiesen:

1. Die Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol und säurehaltigem Alkohol.
2. Die Substanz ist dialysierbar.
3. Durch Erhitzen auf 130° wird sie zerstört.

Als ich die Frage 1911 aufnahm, war es nicht bekannt, ob die aktive Substanz anorganisch oder organisch sei, ob es sich um einen Eiweißbestandteil, Nukleine oder Phosphatide handle. Es war nicht entschieden, ob wir es nicht mit einem Ferment zu tun hätten und es war überhaupt unbekannt, ob die Substanz in den schon bekannten chemischen Gruppen zu suchen oder ein Repräsentant einer neuen unbekannten Körperklasse sei. Eine ganze Anzahl dieser Fragestellungen werden wir schon im Laufe unserer Ausführungen zu beantworten imstande sein.

Erster Teil.

Der Vitaminbedarf der Pflanzen und Tiere.

Im historischen Teil haben wir bereits gesehen, daß der tierische Organismus bei einem künstlich zusammengesetzten Nahrungsgemisch auf die Dauer nicht existieren kann. Da systematische Untersuchungen über den Vitaminbedarf aller Pflanzen- und Tierklassen noch nicht vorliegen, läßt sich nicht mit aller Sicherheit behaupten, daß diesem Satz eine unbegrenzte Bedeutung zukommt. Die bisher schon festgestellte Notwendigkeit der Vitamine für das Leben gewisser Tiere und sogar Pflanzen, von Organismen, die genetisch voneinander weit entfernt sind, macht es wahrscheinlich, daß diese Substanzen für das Leben von allgemeiner Bedeutung sind.

Allerdings läßt sich schon jetzt behaupten, daß der Bedarf qualitativ und quantitativ verschieden ist, und es mag sich später herausstellen, daß verschiedene Organismen verschiedener Mengen und vielleicht auch verschiedener Vitamine bedürfen. Wir wollen hier kurz die Tatsachen besprechen, die uns zu diesem Schluß geführt haben und wir wollen auch anführen, wie viele Vitamintypen bis jetzt erkannt sind. Wir ziehen es vor, in diesem Falle von Vitamintypen und nicht von definierten Vitaminen zu sprechen, da wir, so lange diese Substanzen nicht genau identifiziert und miteinander in reinem Zustande verglichen worden sind, natürlich nicht von ihrer Identität oder Verschiedenheit sprechen können. Wir wollen hier gleich vorausschicken, daß wir zur Zeit drei solcher Typen differenziert haben. Ob mit diesen drei Typen die mögliche Zahl bereits erschöpft ist, darüber läßt sich nichts Sicheres aussagen, doch erscheint es a priori unwahrscheinlich, daß die Natur, bei der Mannigfaltigkeit ihrer Formen, Lebensbedingungen und Intensität des Stoffwechsels der verschiedenen Organismen, sich nur auf drei Typen beschränken sollte. Andererseits ist es möglich, daß nach erfolgter Reindarstellung das, was wir als eine Substanz ansehen, sich als ein Gemisch herausstellen wird. Es mag sich auch um Komplexe handeln, die dieselbe chemische Gruppe gemeinsam enthalten und außerdem noch andere chemische Gruppen enthalten, über deren Bedeutung wir noch nicht unterrichtet sind.

Es wäre total verfrüht mit McCollum (69) anzunehmen, daß nur zwei (wie er zu jener Zeit annahm) oder drei Vitamine in der Natur existieren. Dieser Forscher gelangte zu dieser Auffassung auf Grund seiner zahlreichen Rattenversuche, die gezeigt haben, daß für diese Tierart zwei Vitamintypen

genügen und er zog daraus Schlüsse, die auf das ganze Pflanzen- und Tierreich übertragen werden sollten. Obwohl wir über die Nahrungsbedürfnisse der Ratten im Vergleich zu anderen Organismen sehr gut unterrichtet sind, können wir, solange nicht alle Nahrungsbestandteile (auch Vitamine) in chemisch reiner Form verabreicht werden, nicht behaupten, daß wir alle für diese Spezies nötigen Nahrungsbestandteile kennen. Das gilt natürlich noch viel mehr für andere Tiere, über deren Stoffwechsel wir noch weniger unterrichtet sind. Es ist deshalb von großer Wichtigkeit, in dem Stadium, indem wir uns jetzt befinden, Verallgemeinerungen dieser Art zu vermeiden, da sie auf die Entwicklung der uns hier interessierenden Fragen hemmend wirken können.

Jetzt wollen wir betrachten, wie die Forschung zu der bisherigen Annahme von drei verschiedenen Vitamintypen gelangte. Als ich im Jahre 1912 (l. c. 62) erkannt habe[1]), daß der tierische Organismus der Vitamine zu einer vollständigen Ernährung bedarf, war die Bezeichnung Vitamine nur von sehr allgemeiner Natur. Ich differenzierte wohl schon damals zwischen dem Antiberiberi, antiskorbutischen und antirachitischen Vitamin, doch war diese Klassifikation nur auf die physikalischen Eigenschaften, Vorkommensweise und die Wirkung im Stoffwechsel der Tiere gegründet. Neue Tatsachen kamen hinzu, doch blieb bis jetzt die Klassifikation ungeändert. Wir wußten schon 1912, daß Getreidekörner an der Peripherie eine Substanz enthalten, die für den Stoffwechsel des Menschen und gewisser Vogelarten benötigt wird. Dann wurde von Schaumann (l. c. 2) erkannt, daß eine Substanz mit derselben Wirkung auch in der Hefe und manchen tierischen Extrakten enthalten ist. Ferner war es bekannt, daß der Mensch wie auch das Meerschweinchen eines Vitamins zur Verhütung des Skorbuts bedarf, das schon damals von mir als verschieden von dem Antiberiberivitamin erkannt worden ist. Trotz der oben genannten Tatsachen und der schon von uns besprochenen Arbeiten von Stepp (l. c. 6, 7) und trotz der Resultate der Vitaminforschung aus dem Jahre 1911, sind die neuen Ideen nicht unmittelbar auf die allgemeine Ernährungslehre übertragen worden. Die einzige Arbeit, die sich

[1]) Ich betrachte es prinzipiell als sehr wichtig, daß der damals herrschende Begriff der Unentbehrlichkeit der Lipoide oder der Nukleinsubstanzen durch den davon grundsätzlich verschiedenen Vitaminbegriff ersetzt worden ist. Zugleich möchte ich betonen, daß, als ich den Namen „Vitamin" angab, mir wohl bewußt war, daß diese Substanzen später vielleicht als nicht aminartig erkannt werden könnten. Doch es lag mir daran, eine Bezeichnung zu finden, die wohlklingend war und in jedes Idiom paßte, da ich schon damals an der Richtigkeit und künftigen Popularität des neuen Gebietes keinen Zweifel hatte. Wie wir aus dem historischen Teil gesehen hatten, mangelte es nicht an Stimmen, die die Notwendigkeit noch anderer Nahrungsbestandteile für die Ernährung der Tiere, außer den damals bekannten, vermuteten. Diese Meinungen waren mir 1912 leider unbekannt, da sie durch keine experimentellen Beläge erhärtet waren. Ich gab aber als erster zu erkennen, daß es sich um eine neue Klasse von chemischen Substanzen handelte, eine Meinung, die ich auch jetzt, nachdem 8 Jahre verflossen sind, nicht zu ändern brauche.



damit beschäftigte, war die klassische Arbeit von Hopkins (70), die 1912 erschien und in welcher dieser Forscher zeigen konnte, daß ein geringer Milchzusatz zu einem künstlichen Nahrungsgemisch das Wachstum der Ratten möglich macht. Das Milchquantum war so klein gewählt, daß es als Energiequelle nicht in Betracht kam. In diesen Versuchen kam es nicht zur Differenzierung der verschiedenen Vitamine, da gute Milch begreiflicherweise alles zum Leben Nötige enthalten muß. Während der Vitaminbegriff in England zu jener Zeit schon eine gewisse Anerkennung (nicht ohne ernsten Kampf) erlangt hatte, hat die Verbreitung dieser Ideen in anderen Ländern eine geringe Verzögerung erlitten. So z. B. verneinten Abderhalden und Lampé die Existenz der Vitamine noch im Jahre 1913, Röhmann sogar 1916. In den Vereinigten Staaten erschienen gleichzeitig mit dem Anfang der Vitaminforschung die sehr wichtigen Studien über künstliche Ernährung bei Ratten von Osborne und Mendel (71), die unsere Kenntnisse über den Nährwert verschiedener Eiweißarten ganz erheblich erweiterten. Diese Versuche waren eigentlich die ersten, die mit sorgfältig gereinigten Eiweißpräparaten ausgeführt und lange Zeit (über ein Jahr, $^1/_3$ der Lebenszeit der Ratten) ausgedehnt wurden. Diese Arbeiten dienten zwei Zwecken, erstens dem den Nährwert verschiedener Proteine zu bestimmen, zweitens dem zu untersuchen, wie lange Ratten bei künstlicher Nahrung am Leben erhalten werden können. Ich habe schon damals darauf aufmerksam gemacht, daß es für solche Versuche durchaus nötig ist, den Tieren Vitamine zu verabreichen, wenn man klare Resultate erhalten will. Außerdem habe ich darauf hingewiesen, daß bei vielen Ernährungsversuchen die Nahrung unbewußterweise mit Vitaminen verunreinigt war, die für die lange Lebensdauer der Tiere verantwortlich war. Dies erwies sich später als richtig, so z. B. konnte ich im Milchzucker eine stickstoffhaltige Verunreinigung nachweisen; dasselbe gilt auch für andere aus der Milch dargestellten Produkte. In den Versuchen von Osborne und Mendel war offenbar die Nahrung als ein Ganzes betrachtet ziemlich vitaminfrei; viele der Versuchstiere gingen plötzlich ein oder sie würden eingegangen sein, wenn nicht schnell eine Diätänderung vorgenommen worden wäre. Junge Tiere lebten zwar eine Zeitlang, doch stellten sie meistens das Wachstum ein.

In einer weiteren Arbeit von Osborne und Mendel (72) wurden Versuche beschrieben, in welchen den Ratten ein Futtergemisch vorgelegt wurde, das als vollständig fettfrei betrachtet werden konnte. Es enthielt u. a. eiweißfreie Milch in Pulverform, die mit Äther ausgezogen wurde. Auch in diesem Falle wurde normales Wachstum erlangt. Darauf wurde von denselben Autoren die eiweißfreie Milch auf ihre anorganischen Bestandteile analysiert und eine künstliche eiweißfreie Milch den erhaltenen Analysenresultaten gemäß bereitet, die auch günstiges Wachstum gestattete. In einer etwas später erschienenen Arbeit geben dieselben Autoren (73) allerdings zu, daß

mit dem künstlichen Präparat die Resultate doch nicht so günstig verliefen. Es gelang ihnen, Tiere 114 resp. 277 Tage am Leben zu erhalten, doch gingen sie nach dieser Zeit ein ohne daß die Sektion einen plausiblen Grund dafür erkennen ließ. In einem Falle konnte sogar ein Zusatz des natürlichen Präparats das Tier nicht mehr vom Tode retten.

Hopkins und Neville (74) geben an, daß sie ebenfalls versucht haben, die Milch durch ein Präparat zu ersetzen, welches nach den Angaben der amerikanischen Autoren hergestellt war. Sie teilen mit, daß, wenn sie die Handelslaktose, die aus Milch dargestellt wird, durch wiederholtes Umkristallisieren gereinigt hatten, die Tiere das Wachstum gänzlich einstellten. McCollum und Davis (75) gaben an, daß junge Ratten von 40—50 g Gewicht bei der Osborne-Mendelschen Diät drei und mehr Monate normal wachsen können. Nach dieser Zeit stellen die Ratten bei sonst gutem Allgemeinzustand das Wachstum ein. Die Autoren kommen in Anbetracht meiner Vitaminarbeiten zum Schluß, daß der Wachstumstillstand nicht auf Salz-, Fett- und Phosphatidmangel, sondern auf Vitaminmangel zurückzuführen ist. Sie fanden die nötigen Substanzen in Eigelb und Butter, und zwar im ätherlöslichen Anteil. Sie fanden außerdem, daß trächtige Ratten bei obiger Diät wenig Milch produzierten und die Jungen ein kümmerliches Wachstum zeigten. Normales Wachstum wurde erst erzielt, wenn ätherische Extrakte aus Butter oder Eier zugesetzt wurden.

Fast gleichzeitig mit der Arbeit von McCollum und Davis erschien eine Arbeit von Osborne und Mendel (76), in welcher sie ihre früheren Ergebnisse nachprüften. Als Resultat dieser Studien gaben sie an, daß künstliche wie auch natürliche eiweißfreie Milch auf die Dauer den Ratten nicht genügt. Um vollständiges Wachstum zu erlangen muß dazu entweder Milchpulver oder Butter zugesetzt werden.

In späteren Arbeiten sind McCollum wie auch Osborne und Mendel immer mehr von der Wichtigkeit des Beriberivitamins für das Wachstum abgekommen und die Existenz der spezifischen Wachstumsubstanz wurde in gewisse Fette wie Butter, Eigelb usw. verlegt. Allmählich gelangte das ganze Vitamingerüst ins Wanken, nachdem Osborne und Mendel (77) eine Fraktionierung von Butter vorgenommen haben. Durch Zentrifugieren von Butter zerlegten sie sie in drei Fraktionen. Sie behaupteten, daß das reine Butterfett, das keinen Stickstoff und Phosphor mehr enthalten sollte, noch vollständig wirksam war. Insbesondere wurde dadurch die bei Ratten (bei künstlich zusammengesetzter Nahrung) oft vorkommende Keratomalazie (Xerophtalmia), eine Krankheit, von der wir noch sprechen werden, geheilt. Diese Versuche sollten als Beweis gelten, daß die Wachstumsubstanz kein Vitamin sein kann. Wir wissen auch jetzt noch nichts über die chemische Natur der Substanz in der Butter, doch stehen keine Tatsachen im Wege, diese Substanz als stickstoffhaltig und zu der Vitaminklasse gehörend anzu-

nehmen, besonders wenn man annimmt, daß sie in sehr geringen Mengen wirksam ist[1]).

Ich konnte jedenfalls durch Fraktionierung der Butter gemeinsam mit Macallum (81) zeigen, daß, wenn man nach den Angaben von Osborne und Mendel größere Mengen von Butterfett (etwa 12 kg) in Azeton löst und diese Lösung mit verdünnter Salzsäure schüttelt, noch 23,4 mg Stickstoff in dem Extrakt nachweisbar waren, nach der Hydrolyse des Fettes mit verdünnter Salzsäure noch weitere 22 mg. Es ist sehr wahrscheinlich, daß man mit der obigen Prozedur nicht die ganze Stickstoffmenge aus der Butter ausziehen kann. Immerhin scheint die Butter sehr stickstoffarm zu sein und daher muß sie eine Substanz enthalten, die in minimalen Mengen wirksam ist. McCollum und Davis (82) schlossen sich damals meiner Meinung an, indem sie ebenfalls an der Stickstofffreiheit der Butter zweifelten. Damit jedoch war die Frage nicht erledigt. Osborne und Wakeman (83) untersuchten von neuem die Butter und fanden darin nur Spuren von Stickstoff und Phosphor. Die Frage nach dem Stickstoffgehalt der Butter ist seit einigen Jahren nicht mehr berührt worden, da die Lösung der Frage nur durch Reindarstellung des Vitamins A herbeigeführt werden kann. Inzwischen jedoch wurde von Wrampelmeyer (84) der Lezithingehalt der Butter aus dem Phosphorgehalt auf 0,017 % und von Supplee (85) auf 0,04—0,07 % berechnet; von diesem letzten Autor wurde darin die Gegenwart von Cholin, Trimethylamin und Ammoniak festgestellt.

Während Osborne und Mendel wie auch McCollum, die Butter resp. andere Fette als die einzige Wachstumssubstanz betrachteten, ging ich mit Macallum (86) ins andere Extrem, indem wir behaupteten, dass das Vitamin B als die einzige Wachstumsubstanz funktioniert. Aus den neueren Arbeiten scheint hervorzugehen, wie ich das schon immer vermutete, daß das Vitamin B für das Leben viel wichtiger ist und auch in weit grösseren

[1]) Später haben McCollum und Kennedy (78) die Bezeichnung „wasserlösliches B" für das Beriberi-Vitamin, „fettlösliches A" für das Rachitis-Vitamin und vor kurzem Drummond (79) „wasserlösliches C" für das antiskorbutische Vitamin einführen wollen. Ich habe darauf (80) zu zeigen versucht, daß diese Bezeichnungen in chemischer wie auch logischer Weise nicht korrekt sind. Es wäre total falsch, Substanzen, die aus großen Gemischen durch Ausziehen hergestellt werden durch ihre Löslichkeit in Lösungsmitteln zu unterscheiden. Doch scheint es empfehlenswert, gewisse in der englischen Literatur vorkommenden Ausdrücke wie z. B.: „Growth-promoting water soluble accessory „B factor" durch etwas Einfacheres zu ersetzen. Ich schlage deshalb vor, die folgende Nomenklatur wenigstens vorläufig anzunehmen:

Vitamin B für das Antiberiberi-Vitamin
Vitamin A „ „ Antirachitis-Vitamin
Vitamin C „ „ Antiskorbutische Vitamin.

Diese ersten Buchstaben werden schon in der englischen Literatur oft benutzt und besitzen wenigstens den Vorteil der Einfachheit und Zeitersparnis. Diese Nomenklatur wird in diesem Werke benutzt. Seitdem wir dies niederschrieben, erschien eine Notiz von Drummond (80a), der eine damit identische Nomenklatur vorschlägt.



Mengen vom Organismus benötigt wird, wie das Vitamin A. Doch sind beide Substanzen für das Wachstum nötig, was aus der oben besprochenen Kontroverse zur festen Tatsache geworden ist. Die Funk-Macallumschen Versuche haben klar dargetan, daß der alleinige Zusatz von Butter zu einer künstlichen Nahrung das Wachstum der Tiere nicht ermöglicht und es zeigte sich, daß ein Zusatz von Hefe unentbehrlich ist. Allerdings liess sich damals kein Unterschied zwischen dem Wert von Speck und Butter erkennen. Doch muß hier gleich gesagt werden, daß in unseren Versuchen eine große Hefenmenge zugesetzt werden mußte, um gute Resultate zu erhalten; feuchte Hefe wirkte besser als die getrocknete. Es ist nicht unmöglich, daß Hefe in frischem Zustande etwas Vitamin A enthält, andererseits ist im Lichte der neuen Resultate von Daniels und Loughlin (87) möglich, daß manche Fette, die bis jetzt als vitaminfrei betrachtet wurden, genug von diesem Vitamin enthalten um das Wachstum der Ratten zu gestatten.

In dieser Weise wurde die Existenz von zwei Vitaminen, A und B, endgültig bewiesen. Außerdem ist es wahrscheinlich geworden, daß die Substanz, die bei dem Wachstum der Ratten die Hauptrolle spielt, identisch mit dem Antiberiberi-Vitamin ist oder jedenfalls demselben Typus angehört. Wenn wir jetzt bei dem Vitamin C anlangen, so ist die Bestimmung seiner Individualität und Differenzierung von den 2 oben beschriebenen Vitaminen auf folgende Weise erreicht worden.

Wenn wir auch das Vitamin C mit dem Vitamin B in der Natur sehr oft vergesellschaftet finden, so kennen wir doch Ausgangsmaterialien wie das Eigelb und auch die trockenen Getreidekörner, worin das erste Vitamin vollständig fehlt, während sie an dem zweiten besonders reich sind. Der Beweis ihrer Verschiedenheit konnte noch stärker geführt werden, nachdem Seidell (88) zeigen konnte, daß das Vitamin B aus seinen Lösungen quantitativ mit Hilfe des Reagens von Lloyd (Fullers Erde) adsorbiert werden kann. Harden und Zilva (89) konnten dann den Beweis führen, daß aus einem Gemisch von autolysierter Hefe und Apfelsinensaft, beide als Quellen der obigen Vitamine häufig benutzt, durch Adsorption mit Fullers Erde das Vitamin B vollständig entfernt werden kann, worauf das Vitamin C im Filtrat nachgewiesen werden kann. Diese Tatsache ist in Versuchen, die zu anderen Zwecken unternommen wurden, von Byfield, Daniels und Loughlin (90) bestätigt worden. Das Vitamin C ist von den bekannten Vitaminen am empfindlichsten gegen äußere Faktoren und scheint besonders beständig zu sein in Säften, die schwachsaure Reaktion zeigen. Im Zusammenhang mit diesen Tatsachen wollen wir die Entdeckung von Fürst (91) erwähnen, der als erster zeigen konnte, daß, wenn man Getreidekörner keimen läßt, eine Neubildung des Vitamins C stattfindet, das durch Eintrocknen wieder zum Verschwinden gebracht werden kann, um nach Wasserzufuhr wieder zu erscheinen. Ich habe gedacht (l. c. 62), daß darin ein genetischer Zusammen-



hang zwischen Vitamin C und Vitamin B gesucht werden kann. Durch die Fortschritte in den Methoden zum Nachweis des Vitamins B wird es vielleicht möglich sein, die Frage zu untersuchen, ob mit dem Auftreten des Vitamins C nicht eine gleichzeitige Verminderung des Vitamins B stattfindet. Die Beziehungen der beiden Vitamine zueinander ist noch interessanter geworden, nachdem Osborne und Mendel zeigen konnten (92), daß bekannte Antiskorbutika wie Früchte immer eine ganz bedeutende Menge von B-Vitamin enthalten. Während wir wissen, daß das Vitamin B keine Wirkung auf den Skorbut ausübt, ist umgekehrt die Frage nach der Wirkung von Vitamin C auf die Beriberi nicht endgültig erledigt. Es wäre z. B. möglich, daß zur Therapie des Skorbuts sehr kleine Mengen des Vitamins C genügen, während zur Beeinflussung der Beriberi im Vergleich dazu viel größere Dosen notwendig sind. Die Frage jedoch müssen wir weiterer Forschung überlassen.

Hier müssen wir auch die Frage aufwerfen, ob mit den drei Vitaminen die Zahl dieser Substanzen bereits erschöpft ist? Wir wollen hier gleich vorausschicken, daß wir noch keine Tatsachen kennen, die diese Frage unbedingt bejahen oder verneinen. Doch ist dies Thema in den neuesten Arbeiten oft berührt und die Frage kam in Fluß durch das Sammelreferat von Mitchell (93), der zu der Ansicht neigte, daß das Vitamin B von dem Wachstumvitamin verschieden sei. Doch müssen wir gleich bemerken, daß die Schlüsse Mitchells nicht einwandfrei sind. Er verglich ältere mit wenig vorgeschrittener Technik gemachte Arbeiten mit neuen, die viel einwandfreier sind. Daß er dabei Unterschiede findet, ist weiter nicht verwunderlich. Er verglich auch Extrakte, die aus verschiedenen Ausgangsmaterialien stammten. Etwas später kam die erste experimentelle Arbeit darüber von Emmett und Luros (94), die wenigstens den Vorteil hatte, daß das Ausgangsmaterial (unpolierter Reis) beim Vergleich der beiden Eigenschaften dasselbe war. Wir wollen die betreffenden Fragen ausführlich bei den Vitaminen besprechen, wollen aber hier nur erwähnen, daß die Funktion des Wachstums und der Heilung der Beriberi an zwei verschiedenen Tieren, nämlich an Tauben und Ratten gemacht wurde. Der erhitzte, unpolierte Reis zeigte noch etwas abgeschwächte Wachstumswirkung, während die Wirkung auf Taubenberiberi vollständig ausblieb. Wir können viele Gründe finden, die diese Tatsache ohne weiteres erklären können. Vor allem wissen wir nichts über den Vitaminbedarf der beiden Tierarten. Wir werden weiter sehen, daß alle bekannten Tatsachen darauf hindeuten, daß, wenn es sich herausstellen sollte, daß beide Substanzen verschieden sind, sie doch chemisch nicht weit voneinander entfernt sein können. Dabei ist es auch möglich, daß verschiedene Tierarten die Vitaminbruchstücke in verschiedener Weise auszunützen imstande sind. Dies kann einerseits durch verschiedene synthetische Fähigkeiten, andererseits durch die der Tierart spezifisch verschiedene, symbiotisch lebende Darmflora erfolgen.

Eine ähnliche Frage ist im Zusammenhang mit dem Vitamin A (Rachitisvitamin) aufgeworfen worden. Mellanby (95) vertritt die Ansicht, daß bei der Atiologie der Rachitis dasjenige Vitamin in Frage kommt, das an Anlehnung an meine Nomenklatur als das antirachitische Vitamin bezeichnet werden muß (Vitamin A). Dasselbe finden wir in gewissen Fetten wie Butter, Eigelb und Lebertran. Während Mellanby an jungen Hunden arbeitete, glaubte Hess (96) bei Kindern zeigen zu können, daß das Milchfett auf die menschliche Rachitis von keinem Einfluß ist, während Lebertran wirksam war. Daraus zieht Hess den Schluß, daß das sich in der Butter befindende Wachstumsvitamin von dem Rachitisvitamin verschieden sei. Auch hier gehören jedenfalls die beiden Substanzen zu demselben Typus und wir müssen uns die prinzipielle Frage stellen, ob die Vitamine, je nach den Naturstoffen, in denen sie sich vorfinden, auch nicht chemisch voneinander etwas abweichen, trotzdem sie dieselbe oder auch eine sehr analoge physiologische Rolle spielen.

Viel wichtiger und interessanter sind die Arbeiten, die die besondere Rolle der Milch und der Milchprodukte hervorheben. Man wäre manchmal fast geneigt anzunehmen, daß die Milch außer den Vitaminen, die wir schon besprochen haben, noch andere geheimnisvolle Substanzen in sich birgt. Das Gesagte gilt nicht nur für Milch, sondern auch für Produkte, die aus der Milch dargestellt werden wie das Kasein, Laktalbumin und teilweise auch Laktose. Selbstverständlich ist hier eine andere Schlußfolgerung möglich, nämlich, daß die Milch die günstigste Zusammensetzung an Aminosäuren für den Tierkörper besitzt. Es ist von McCollum und Davis (97) behauptet worden, daß das Erhitzen von Kasein während einer Stunde im Autoklaven (bei 1 Atm.) seinen Nährwert bedeutend heruntersetzt. Diese Angabe wurde von mir und Macallum (98) einer Nachprüfung unterzogen. Wir fanden, daß die Tatsache an und für sich stimmt, doch ließ sich in unseren Versuchen der Übelstand durch Verabreichen von frischem Apfelsinensaft beseitigen [1]). Ich glaubte zu jener Zeit, daß das Erhitzen des Kaseins das darin adsorbierte Vitamin C zerstört und meine Meinung darüber wurde durch die späteren Arbeiten von Harden und Zilva (100) und Drummond (l. c. 79) noch erhärtet. Ich habe schon früher zeigen können (101), daß man Tauben durch Zusatz der Vitaminfraktion aus Limonensaft (Lime juice) von Beriberi heilen kann, doch war ich damals nicht sicher, ob diese Wirkung nicht auf der Gegenwart des Vitamins C beruhte. Doch konnten später Osborne und Mendel (l. c. 92) zeigen, daß die günstige Wirkung des Apfelsinensaftes auf das Wachstum der Ratten auf seinem Gehalt an Vitamin B beruht. Diese Ansicht wurde durch die Versuche von Byfield, Daniels und Loughlin (l. c. 90) noch weiter gesichert, indem diese Autoren zeigen

[1]) Hogan (99) fand ebenfalls, daß das Erhitzen der Eiweißkörper und speziell des Kaseins ihren Nährwert nicht beeinträchtigt.



konnten, daß der Apfelsinensaft, mit Fullers Erde behandelt, keinen wachstumfördernden Einfluß auf Säuglinge und Ratten mehr ausübt, trotzdem er noch das Vitamin C enthält. Es ist bis jetzt keine Erklärung vorhanden, warum, wenn die Diät scheinbar genügend Vitamin B enthält, auf eine neuerliche Zugabe derselben Substanz der Organismus mit einer Wachstumbeschleunigung antworten sollte. Es liegt hier eine Möglichkeit vor, daß der Apfelsinensaft ein neues Vitamin enthält, das zusammen mit dem B-Vitamin durch Behandlung mit Fullers Erde mitadsorbiert wird.

Osborne, Wakeman und Ferry (102) zeigten, daß gewisse Eiweißarten wie z. B. das Edestin eine viel größere Adsorptionsfähigkeit für das Vitamin B besitzen als andere Proteine, die durch einfaches Waschen davon befreit werden können. Es wäre plausibel anzunehmen, daß das Kasein sowie Laktalbumin ein partielles elektives Adsorptionsvermögen gegenüber einem neuen Vitamin besitzen. Wie wir am Ende dieses Werkes sehen werden, ist die Annahme von für die Tiernahrung besonders wichtigen Aminosäuren oder eines neuen Vitamins für die Erklärung mancher krankhaften Zustände sowie für die Erklärung der Unterschiede zwischen dem Nährwert von Tier- und Pflanzeneiweiß, sehr verlockend. In einer ganzen Anzahl von Arbeiten zeigten Osborne und Mendel (103), daß das Laktalbumin in seinem Nährwert sogar dem Kasein bedeutend überlegen ist und sie schreiben diese Eigenschaft der besonders günstigen Aminosäurenzusammensetzung dieses Eiweißkörpers zu[1]). Edelstein und Langstein (104) kamen vor kurzem zu dem Ergebnis, daß die Überlegenheit der Frauenmilch gegenüber der Kuhmilch für den Säugling darin zu suchen ist, daß die Frauenmilch mehr Laktalbumin enthält.

In einer Reihe von Arbeiten, die sich übrigens nicht durch allzugroße Klarheit auszeichnen, suchten Emmett und Luros (105) zu beweisen, daß, obwohl das Laktalbumin an und für sich ein vollständiges Eiweiß für das Wachstum darstellt, die besonders günstigen Resultate, die damit erhalten wurden, auf die Wirkung der zugleich verabreichten proteinfreien Milch zurückzuführen sein sollen. Darin schlossen sich diese Autoren der gleichlautenden Meinung von McCollum, Simmonds und Parsons (106) an. In anderen Worten ausgedrückt soll sich die günstige Wirkung des Laktalbumins für das Wachstum der Ratten nur in Gegenwart eines aus der Milch stammenden Vitamins entfalten. Als solches kann die eiweißfreie Milch oder auch Laktose fungieren. Dieses Vitamin soll von dem Vitamin B und A verschieden sein.

Auch für die Hefe nehmen Emmett und McKim (107) die Existenz von zwei Vitaminen an, eines das Beriberi heilt und ein zweites, welches das Wachstum der Tiere bewirkt. Zu dieser Schlußfolgerung sind sie auf Grund

[1]) Später wurde von diesen Autoren gezeigt, daß dies nur dann zutrifft, wenn als Quelle des B Vitamins proteinfreie Milch benutzt wurde. Sie wirkte scheinbar ergänzend.



von Adsorptionsversuchen mit Fullers Erde gelangt. Sie zeigten, daß die erhaltene Fällung zwar vor Beriberi schützt, aber nicht imstande ist, das Gewicht des Tieres zu beeinflußen. Bei solchen Versuchen spielen die Mengenverhältnisse, eine mögliche inkomplette Adsorption und andere Faktoren eine zu große Rolle, um eine klare Deutung zu gestatten.

Sugiura und Benedict (108) geben an, daß gewisse Nahrungsgemische mit Hefezusatz wohl imstande sind das Wachstum der jungen Ratten zu gestatten, doch zeichnen sich die Weibchen durch mangelhafte Milchabsonderung aus. Sie nehmen daher an, daß zu diesem Zwecke ein besonderes Vitamin erforderlich ist. Als Illustration dazu wird das Beispiel angeführt, daß ein Kaseinzusatz eine viel wichtigere Wirkung entfaltete als einem einfachen Zusatz von Extra-Eiweiß entsprechen konnte. So ließ sich in diesem Falle das gereinigte Kasein nicht durch gereinigtes Fleisch ersetzen. In einer zweiten Arbeit verringerten sie die Menge der verabreichten Hefe auf ein halbes Prozent der Gesamtnahrung und es erscheint daher nicht unmöglich, daß das Fehlen der Milchabsonderung auf eine ungenügende Menge des B-Vitamins zurückzuführen war. Offenbar haben diese Autoren versäumt, sich durch Zusatz von B-Vitamin zu überzeugen, daß dadurch eine Milchsekretion nicht erregt werden kann. Immerhin zeigen alle die oben genannten Arbeiten, daß eine Möglichkeit der Auffindung neuer noch unbekannter Vitamine, besonders in der Milch, wohl besteht.

Zum Schluß wollen wir noch erwähnen, daß, unter anderen Möglichkeiten für die Erklärung der Pellagraätiologie schon früher von mir (l. c. 62) und in neuester Zeit auch von Goldberger (109), die Existenz eines besonderen Antipellagravitamins, theoretisch wenigstens, vermutet werden kann. Dieses Vitamin könnte z. B. die Substanz darstellen, die leicht von tierischem Eiweiß adsorbiert wird und von welcher wir schon Seite 29 gesprochen haben. Doch sind für diese oder eine andere Auffassung der Ätiologie der Pellagra zur Zeit strenge experimentelle Belege noch nicht vorhanden.

Nachdem wir die einzelnen soweit sicher gestellten Vitamintypen besprochen haben, wollen wir auf die Vitaminanforderungen der verschiedenen Organismen näher eingehen.

Die Rolle der Vitamine im Pflanzenreich.

Schon in den Anfängen der Vitaminforschung war es klar, daß die Bedeutung dieser Substanzen über das Tierreich hinausragt und daß ihnen eine allgemeine biologische Wichtigkeit zukommt. Zu dieser Zeit nahm man an, daß dem tierischen Organismus die Fähigkeit abgeht, sie synthetisch herzustellen und daß er darauf angewiesen ist, in dieser Hinsicht vom Pflanzenreich in direkter oder indirekter Weise abhängig zu sein. Wir müssen aber die Frage aufwerfen, welche Pflanzen überhaupt und welche

Pflanzenteile die Fähigkeit besitzen, die Vitamine aus einfacheren Verbindungen aufzubauen. Ferner wollen wir wissen, welche Rolle diesen Substanzen in der Pflanzenphysiologie zukommt. Wir können hier gleich betonen, obwohl sich die Forschung auf diesem Gebiete erst im Anfangsstadium befindet, daß scheinbar nicht alle Pflanzen die Vitamine (dies gilt vielleicht nicht für alle Vitamine) zu bereiten vermögen.

Bei näherer Betrachtung einer höheren Pflanze finden wir die Vitamine hauptsächlich in zwei Organen lokalisiert, nämlich im Samen und in den grünen Blättern, Organen, die sich wenigstens zeitweise in regem Stoffwechsel befinden. Im Samen finden wir ohne Ausnahme eine größere Menge von B-Vitamin neben wechselnden Mengen von A-Vitamin. Es ist höchstwahrscheinlich, daß im Samen, analog der Milch und den Eiern des Tierreichs, alle Substanzen vorhanden sind, die dazu nötig sind, der neuen Pflanze das Fortleben zu gestatten. Für diese Funktion kommt wohl den Vitaminen eine große Rolle zu, doch sind wir hier nur auf Vermutungen angewiesen. Sobald im Samen die richtige Feuchtigkeit und Temperaturbedingungen vorherrschen, beginnen die Fermente zu funktionieren, die sich bis dahin im Ruhestadium befanden. Diese Fermente greifen die aufgespeicherten Reservestoffe an. In dieser Beziehung können wir auch die Vitamine zu den Reservestoffen hinzuzählen und wir können uns denken, daß in ihnen durch Fermentwirkung ebenfalls eine chemische Änderung vorgeht. Als Beispiel für diesen Vorgang kennen wir schon die Entstehungsweise des Vitamins C bei der Keimung der Samen. Alle weitere Entwickelung wie die Teilung der Keimzelle usw., bleiben für uns in Dunkel gehüllt, bis wir den ersten grünen Sproß erscheinen sehen. Welche Rolle die Vitamine bei diesem Vorgang spielen, ist uns nicht bekannt. Vielleicht sind sie für die erste Stoffwechselmanifestation von Bedeutung, vielleicht sind sie für die so plötzlich eintretende Zellteilung verantwortlich. Bei Organismen, die sich durch Konjugierung oder Kopulation fortpflanzen, spielen die Vitamine oder auch analoge Substanzen vielleicht eine Rolle bei später eintretender Kern- und Protoplasmateilung. Wenn wir den ruhenden und keimenden Samen vergleichen, so sehen wir hier den ganzen Unterschied zwischen dem lebenden und toten Gewebe, obwohl die grobe chemische Zusammensetzung in den beiden Stadien wohl nicht sehr weit voneinander entfernt ist. Der ganze Unterschied könnte hauptsächlich in dem Auftreten einer aktiven Vitaminform bestehen. Wir sind bewußt, daß es keinen besonderen Fortschritt bedeutet, wenn man eine unbekannte Größe durch eine andere Unbekannte ersetzt. Immerhin mag es nützlich sein, für die künftige biologische Forschung anzudeuten, in welcher Körperklasse die Substanzen zu suchen sind, die für die Lebenserscheinungen von Bedeutung sind.

Clark (110) beschrieb die Wirkung und Eigenschaften einer Substanz, der er den Namen Oocytin beilegte und die die Fähigkeit besitzen soll, die

Bildung der Befruchtungs-Membran bei Seeigeleiern, die mit Strontiumchlorid vorbehandelt wurden, anzuregen. Diese Substanz wurde aus defibriniertem und zentrifugiertem Ochsenblut bereitet und in Pulverform gebracht. Das Pulver gab die Reaktionen auf Eiweiß, Purine und Pentose und enthielt nur wenig Phosphor. Es wurde durch Erhitzen auf 73 – 80° oder durch längerdauernden Kontakt mit Alkohol inaktiviert. Ähnliche Substanzen wurden von Robertson (111) in dem Sperma der Seeigel nachgewiesen. Diese oder ähnlich wirksame Substanzen spielen natürlich im Pflanzenreich eine analoge Rolle, doch sind sie vorläufig noch dem physiologisch-chemischen Studium wenig zugänglich.

Die Frage nach der Fähigkeit gewisser Pflanzenarten und Pflanzenteile, Vitamine aufzubauen, ist noch weit von der Lösung entfernt. Bei höheren Pflanzen z. B. sind drei Möglichkeiten vorhanden: 1. Das im Samen abgelagerte Vitamin genügt vollkommen, um weitere Synthesen dieser Substanzen in den wachsenden Teilen der Pflanze zu gestatten. 2. Es ist möglich, daß die geringe Menge der Vitamine im Samen genügt um die junge Pflanze über ein gewisses Stadium zu bringen, von da ab tritt eine Symbiose mit gewissen Mikroorganismen ein, die die Pflanze mit Vitaminen versorgen. 3. Es ist möglich, daß einigen Pflanzenorganen wie z. B. den Blättern, die Fähigkeit zukommt, wenigstens gewisse Vitamine zu bereiten.

Die Aufgabe dieses Kapitels soll nur ein Hinweis auf die wichtige Rolle der Vitamine im Pflanzenreiche sein, ohne deren Kenntnis die Vitaminlehre nie vollständig sein kann. Die hier zusammengestellten, sehr spärlichen Tatsachen sollen nur als Anregung zu weiteren Arbeiten dienen.

Hefearten.

Die Hefe stellt seit der Entdeckung ihrer heilenden Wirkung für Beriberi durch Schaumann (l. c. 2) eines der besten Ausgangsmaterialien dar, die für die chemischen Vitaminstudien benutzt wurden. Die Hefe scheint von allen Naturstoffen am reichsten an B-Vitamin zu sein und verdient daher unser besonderes Interesse. Man könnte geneigt sein, von vornherein anzunehmen, daß die Hefezelle so vitaminreich und durch einen so regen Stoffwechsel ausgezeichnet, imstande sein muß, sich selbst das Vitamin zu bereiten. Doch ist dies merkwürdigerweise nur teilweise der Fall, wie einige schon in Vergessenheit geratene ältere Arbeiten gezeigt haben. Diese Arbeiten wurden in jüngster Zeit einer Nachprüfung unterzogen und als richtig befunden. Schon Pasteur (112) hat im Jahre 1871 die Beobachtung gemacht, daß die Üppigkeit des Hefezellenwachstums sehr davon abhängt, wie viele Zellen gleichzeitig zur Impfung benutzt wurden. Er fand auch, daß ein Zusatz gewisser organischer Substanzen die Gärung einiger Hefearten beschleunigt. Wildiers (113) war es, der die Pasteursche Beobachtung richtig verstanden und weiterentwickelt hat. Man kann auch ruhig gestehen, daß Wildiers schon im

Jahre 1901 die Existenz der Vitamine vorausgesehen hat. Seine wichtigen Studien haben gezeigt, daß bei einer Nährflüssigkeit, die ein Ammoniaksalz als die einzige Stickstoffquelle enthält, auch eine geringe Impfung genügt, wenn man zu der Flüssigkeit eine kleine Menge sterilen Hefeextrakt zusetzt. Das Wachstum der Zellen wurde in diesem Falle durch die Kohlensäureentwicklung kontrolliert. Er erkannte wohl, daß dieser Wachstumsimpuls nicht auf die Gegenwart von gewöhnlichen und schon bekannten Stoffen zurückgeführt werden kann und nannte die neue Substanz „Bios". Die Eigenschaften der neuen Substanz unterschieden sich nicht sehr von denen, die wir bei dem B-Vitamin kennen lernen werden. Sie war in Wasser und auch in 80%igem Alkohol löslich, unlöslich in Äther. Sie war dialysabel und sollte durch die bekannten Fällungsreagenzien, Phosphorwolframsäure mitinbegriffen, nicht fällbar sein. Die Substanz wurde in saurer Reaktion stabil gefunden, doch wurde sie durch kurzdauerndes Erhitzen in Gegenwart von Alkali zerstört. Die Prüfung der Widerstandsfähigkeit dieser Substanz ergab keine eindeutigen Resultate. Das „Bios" wurde niemals unter den durch Säure erhaltenen Spaltungsprodukten des Eieralbumins und auch niemals in der Hefenasche gefunden. Die Versuche von Wildiers wurden daraufhin von Amand (114) nachgeprüft, der nachgewiesen hat, daß die erfolglosen Versuche, die Hefe durch Überimpfung einer geringen Menge zu züchten, nicht auf der Toxizität der Nährflüssigkeit beruhten. Devloo (115) behauptete, reines Bios aus dem Lezithin dargestellt zu haben. Aus seiner eigenen Darstellung ist allerdings zu ersehen, daß sein Präparat nicht sehr wirksam war, und heute können wir mit Sicherheit sagen, daß die von ihm beschriebene Wirkung auf Verunreinigungen des Lezithins mit dem Vitamin zurückzuführen war. Es ist schon früher behauptet worden, daß dem Lezithin die Eigenschaft zukommt, Beriberi zu heilen. Auf dieses Thema kommen wir noch zurück.

Man muss aber nicht denken, daß die wichtigen Schlußfolgerungen Wildiers ohne weiteres Eingang in die Literatur gefunden haben. So hat z. B. H. H. Pringsheim (116) zu dieser Ansicht Stellung genommen, indem er behauptete, daß das Bios von Wildiers nichts anderes vorstelle als Eiweißmaterial, das am besten in der Form ausgenutzt würde wie es sich in der Hefezelle selbst vorfinde. Diese Erklärung Pringsheims wurde in die Literatur aufgenommen und den Schlüssen von Wildiers wurde keine Aufmerksamkeit mehr geschenkt. So z. B. erklärt Rubner (117), daß das Wachstum der Hefe nur dann beginnt, wenn eine gewisse Beziehung zwischen der Nahrungsmenge und der Zahl der Hefezellen existiert; dabei sollte die Nährstoffspannung als Wachstumsreiz wirken. Doch von Zeit zu Zeit sehen wir in der Literatur Angaben, die sich mit denen von Wildiers vollkommen decken. So hat Vlahuta (118) ein Pepton aus Bierhefe durch kalte Schwefelsäure dargestellt, das imstande war die Gärung auszulösen. Kurono (119)

hat gefunden, daß ein aus der Reiskleie dargestelltes Vitaminextrakt, zu einer Hayduck- oder Nägeli-Lösung hinzugesetzt, in viel größerem Maße das Wachstum von Hefezellen und auch die Gärung zu beschleunigen vermochte als ein einfacher Zusatz von Pepton oder Asparagin. Brill und Thurlow (120) haben dagegen keine Beschleunigung des Wachstums der Hefezellen durch Reiskleie beobachten können. Die gärungsbeschleunigende Wirkung gewisser Destillations- und Brauereirückstände kann ebenfalls auf die Gegenwart des Vitamins zurückgeführt werden. Moufang (121) hat die Beobachtung gemacht, daß die abgetötete Bier- oder Bäckereihefe eine starke katalytische Wirkung auf die Gärung entfaltet. Saito (122) war der Meinung, daß gewisse chemische Substanzen notwendig sind, um die reproduktiven Elemente der Hefe zu einer vollen Entwicklung zu bringen. Bokorny (123) hat eine Gewichtsvermehrung der Hefe beobachten können, wenn dieselbe auf zuckerhaltigem Harn gezüchtet wurde (wir werden später sehen, daß der Harn vitaminhaltig ist). Vansteenberge (124) studierte die Wirkung der Hefeautolysate auf das Wachstum der Hefe und Milchsäurebakterien hin und fand die für unsere Ausführungen sehr wichtige Tatsache, daß über eine gewisse Optimumkonzentration hinaus diese Autolysate nicht mehr günstig wirken, sondern sogar das Wachstum der Zellen verzögern. Er fand ferner, daß die hemmende Wirkung gewissen Spaltungsprodukten zukommt und daß das Autolysat verdünnt werden muß, um die beste Wirkung zu entfalten. So hatte z. B. Leuzin, Tyrosin und Asparagin eine hemmende Wirkung für Hefezellen, aber nicht für Milchsäurebakterien. In der neuesten Zeit wurde von Lampitt (125) ebenfalls gezeigt, daß die Zahl der hervorgegangenen Hefezellen von der Zahl der primären Impfzellen abhängig ist. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich in der Weise zu erklären, daß bei üppiger Impfung eine Anzahl von toten Zellen mitgeimpft werden und das daraus freigemachte Vitamin dann von den lebenden Zellen ausgenutzt werden kann.

Da das Wachstum der Hefezellen vielleicht als eine Methode zum Nachweis des Antiberiberi-Vitamins benutzt werden kann, sind in den letzten zwei Jahren systematische Untersuchungen unternommen worden, um den Bedarf dieser Zellen an Vitamin genau zu studieren. Wir werden noch später bei der Besprechung des B-Vitamins sehen, daß wir hier auf einige Schwierigkeiten stoßen und vor allem zuerst einwandfrei bewiesen werden muß, daß die Substanz, die das Wachstum der Hefezellen ermöglicht, identisch mit dem Antiberiberi-Vitamin ist. Jedenfalls können wir sagen, daß zwischen den beiden Wirkungen eine weitgehende Parallelität besteht und daß die Hefewachstumsubstanz scheinbar dem Typus des B-Vitamins angehört. Es ist aber möglich, daß bei der Hefe, einem Organismus, der durch größere synthetische Fähigkeit ausgezeichnet ist als die höheren Tiere, schon die Bruchstücke des Vitamins genügen. Bei höheren Tieren dagegen muß der unzerlegte Komplex verabreicht werden. Die große Einfachheit, Billigkeit

und Objektivität der Hefemethode wäre den langdauernden Tierversuchen entschieden überlegen. Ich selbst habe im Jahre 1912 Versuche angestellt, um zu prüfen, ob das Vitamin bei dem Gärungsvorgang nicht als Ko-Ferment fungieren kann, doch gelang mir zu damaliger Zeit der Beweis nicht. Abderhalden und Schaumann (126) hatten offenbar mehr Glück, denn sie beschreiben eine phosphorfreie Substanz aus Hefe, die die Gärung einiger Zuckerarten günstig zu beeinflussen vermochte. Abderhalden und Köhler (127) beschreiben ebenfalls die wachstumbeschleunigende Wirkung der aus Hefe erhaltenen Fraktionen auf Hefezellen. Dieselben Autoren untersuchten auch die Wirkung von Hefeextrakten auf das Wachstum von Flagellaten (Colpoda) und Algen (Ulothrix) mit positiven Resultaten. Eine ganze Anzahl von Arbeiten aus diesem Gebiete ist in letzter Zeit in den Vereinigten Staaten erschienen.

Die Methode von J. R. Williams (128) bedeutet hier einen Fortschritt, da sie sich von der Prüfung der Gärung, die außer von dem Vitamin von anderen Faktoren abhängig sein kann, frei machte. Die Methode bestand in folgendem: Aus einer Hefekultur werden so wenig Hefezellen wie möglich (am besten eine einzige) mit einer Nadelspitze in eine Nägelische Lösung, die sich in einem hängenden Tropfen befindet, geimpft. Nach 5—6 Stunden sowie nach 20—24 Stunden Aufenthalt im Brutofen werden die Zellen unter Aufstellung der nötigen Kontrollen wieder gezählt. Aus einer einzigen Zelle können, je nach der Vitaminkonzentration, zwischen 20 und einigen Tausenden Hefezellen in 24 Stunden hervorgehen. Von Williams selbst sind einige Probleme mit Hilfe dieser Methode bearbeitet worden, so z. B. die schützende Wirkung des Fettes auf die Zerstörbarkeit des Vitamins durch Alkali. Vitaminextrakte, die der Säure- oder Alkaliwirkung ausgesetzt wurden, schienen von der Hefe besser ausgenutzt zu werden. Die stärkste Wirkung wurde mit einem Präparat erhalten, das mit Hilfe der Adsorptionsmethode mit Fullers Erde aus der Hefe dargestellt worden ist. Die aktive Substanz wurde außerdem im alkoholischen Extrakt der proteinfreien Milch, des Weizenembryos, des Pankreatins und im zerlegten Phosphorwolframsäure-Niederschlag aus Hefe nachgewiesen. Kasein und auch Laktose waren ebenfalls aktiv, doch in erstem Falle war die Aktivität nicht auf Aminosäuren, sondern auf Vitaminverunreinigungen zurückzuführen. Die aktive Substanz wurde durch Erhitzen bei einer Atmosphäre im Autoklaven während einer halben Stunde zum Teil inaktiviert. Ein alkoholischer Extrakt aus Eigelb war wirksam, während der ätherische Extrakt, das Vitamin A enthaltend, sich als unwirksam erwies. Das C-Vitamin scheint, wie wir später sehen werden, ebenfalls ohne Einfluß auf das Hefewachstum zu sein.

Bachmann (129) untersuchte das Verhalten von zwei Hefearten, einer Hefeart, wahrscheinlich Saccharomyces cerevisiae und einer anderen, die aus

vergorenen Birnen isoliert wurde. Diese zwei Arten zeigten ein abweichendes Verhalten gegenüber den Vitaminlösungen. Die eine Hefe wuchs an der Oberfläche und war weniger von der Vitaminzufuhr abhängig (es wurde hier auf die Analogie mit grünen Blättern und die Möglichkeit der Oxydation hingewiesen). Die Bachmannsche Methode war wie folgt: Eine Hefesuspension wurde steril in eine Nährflüssigkeit in Gärungsröhren eingefüllt, die Kohlensäurebildung nach einer gewissen Zeit gemessen und mit Kontrollen ohne Vitaminzusatz verglichen. Als Vitaminquellen wurden Apfelsinenschalen, Hefewasser, Pepton, Liebigs Fleischextrakt, Honig, verschiedene Gemüseextrakte und Milch untersucht; die Resultate waren meistens dieselben, wie sie mit Hilfe von Tierversuchen erhalten worden sind. Anderslautende Versuche waren wohl auf die größere Empfindlichkeit dieser Methode zurückzuführen. Pasteurisierung und Sterilisieren der Milch verminderten die Aktivität. Interessant in dieser Arbeit ist das verschiedenartige Verhalten der beiden angewandten Hefearten, indem die eine von der Vitaminzufuhr unabhängiger war. Von Abderhalden und Schaumann (l. c. 126) ist zugleich mit den amerikanischen Autoren eine analoge Methode ausgearbeitet worden.

Fulmer, Nelson und Sherwood (129a) glauben allerdings, daß Hefe keines B-Vitamins zum Wachstum bedarf. Ihre Versuchsresultate sind aber nicht so eindeutig wie die Schlußfolgerungen, die sie daraus gezogen haben. Diese Autoren waren imstande Hefe auf einen Nährboden, der aus chemisch reinen Substanzen zusammengesetzt war, zu züchten. In einer weiteren Arbeit aus demselben Laboratorium zeigten Nelson, Fulmer und Cessna (129b), daß, wenn sie in einem künstlichem Nahrungsgemische für Ratten die gewöhnliche Bierhefe durch die obige Hefe ersetzten, die Tiere ganz normal zu wachsen imstande waren. Dadurch ist scheinbar der Beweis erbracht, daß die Hefezelle ihr Vitamin aufzubauen vermag. Verfasser und Dubin waren nicht imstande, mit auf dem von den obigen Autoren beschriebenen Nährboden gewachsenen Hefe gutes Wachstum bei Ratten zu erzielen, wohl aber nach einer Vitaminzulage. Zu demselben Resultate gelangten auch Eddy, Heft, Stevenson und Johnson (129c). MacDonald und McCollum (129d) behaupten ebenfalls, daß sie Hefewachstum auf chemisch reinem Nährboden, ohne B-Vitamin, erzielen können. Sie erhielten aber günstigeres Wachstum, wenn dieses Vitamin zugesetzt wurde. Solange wir nicht darüber unterrichtet sind, wieviel Vitamin aus den nach der Impfung zugrunde gehenden Hefezellen hervorgehen kann, muß die Frage nach dem Vitaminbedarf der Hefe offengelassen werden.

Ide (129e), der Vorstand des Laboratoriums, in dem Wildirs, Amand und Devloo arbeiteten, wandte sich gegen die Schlußfolgerungen von MacDonald und McCollum, indem er sagt, daß Hefe auf zweierlei Weise wachsen kann. Langsames Wachstum ohne Bios und ein viel schnelleres unter Zusatz dieses Stoffes. Die Wachstumsgeschwindigkeit in diesen beiden



Fällen ist eine sehr verschiedene. Ide glaubt, daß Bios ohne jeden Zweifel eine neue Substanz darstellt, welche mit dem B-Vitamin große Analogie besitzt. Als Antwort darauf betonten MacDonald und McCollum (129f), daß die Hefe zum Wachstum keiner neuen Substanz bedarf.

Eine Fehlerquelle, wie Williams (129g) betont, liegt schon darin, daß Bäckereihefe nach der obigen Methode geprüft, einen höheren Vitamingehalt aufweist als Brauereihefe. Dieser Autor glaubt auch, daß das Vitamin C beim Hefewachstum eine Rolle spielt, doch dies ist sehr unwahrscheinlich, da Hefe wenig oder kein C-Vitamin enthält. Wie sich die einzelnen Hefearten voneinander unterscheiden, beweisen schon die Versuche vom Verfasser mit Dubin, worin die Bäckereihefe besser nach Zulage von Brauereihefeextrakt wuchs, während in Versuchen von Williams gerade das Gegenteil der Fall war. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß Hefe durch ein neues Vitamin in ihrem Wachstum stimuliert wird, wenn sie auch vielleicht davon in ihrer Existenz nicht völlig abhängig ist. Dies läßt sich nach unseren persönlichen Resultaten unmöglich negieren. Andere Zusätze wie Verbessern der anorganischen Teile, Zusatz von Glukose oder Aminosäurengemischen verbessern wohl den Nährboden, lassen sich aber nicht mit der Vitaminwirkung in ihrer Intensität vergleichen. Ob diese Substanz mit dem B-Vitamin identisch ist, das läßt sich chemisch entscheiden und wird noch in dem entsprechenden Kapitel über das B-Vitamin diskutiert.

Die Methode ist, wie wir im Kapitel über das B-Vitamin sehen werden, noch sehr verbessert worden. Die Hefezelle vermag offenbar das Vitamin weiter zu produzieren, wenn ihr eine gewisse Anfangsmenge zur Verfügung gestellt wird.

Bakterien.

Während Hefeauszug schon 1904 zur Züchtung des B. xylinum von Bertrand (130) angewandt wurde, ist es niemanden aufgefallen, daß diesem Nährboden irgendwie besondere Eigenschaften zukommen könnten. Die meisten Bakterien ließen sich ohne Schwierigkeiten auf den gewöhnlichen Nährböden des Handels züchten. Bei manchen Organismen dagegen ist man auf Schwierigkeiten gestoßen und daher bedeutete hier die Methode von Noguchi (131), der einen Zusatz von kleinen Fragmenten von sterilem Hodengewebe zur Züchtung der Spirochäten empfahl, einen wichtigen Fortschritt. Worin lag die Wirkung dieses Gewebes? Diese Frage blieb unbeantwortet bis der Krieg kam und die bakteriologischen Laboratorien von ihren üblichen Bezugsquellen für Nährböden getrennt wurden. Es galt vor allen Dingen das Wittesche Pepton und die Nutrose rasch zu ersetzen. Die Forscher stießen auf Schwierigkeiten, bis die systematische Bearbeitung dieses Gebietes unternommen wurde. Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß die meisten vor dem Kriege gebrauchten Nährböden ihre besonderen

günstigen Eigenschaften für das Wachstum der Bakterien wahrscheinlich einer geringen Verunreinigung mit Vitamin verdanken. Dieser Schluß war nicht gerade vorauszusehen, da viele Forscher die Meinung vertraten, daß Bakterien sich auf einem rein synthetischen Substrat züchten lassen. So hat Vedder (132) den Meningokokkus auf Stärke, die aus Maismehl bereitet wurde, gezüchtet. Doryland (133) beschreibt ebenfalls Erfolge in reinen, synthetischen Media, die offenbar keine Vitamine enthielten. Diesen Versuchen kann entgegengehalten werden, daß die Impfung vielleicht so groß war, daß analog den Verhältnissen bei der Hefe, doch ein Wachstum stattfand. Pieper, Humphrey und Acree (144) beschreiben gute Erfolge auf synthetischen Nährböden; auch Lockeman (135) ist der Meinung, daß alles, was zum Wachstum des Tuberkulosebazillus nötig ist, Asparagin als Stickstoffquelle, Glyzerin und anorganische Salze, Phosphor, Kalium und Magnesium sind. Doch scheinen für andere Mikroorganismen davon verschiedene Bedingungen nötig zu sein und Bainbridge (136) spricht sich dahin aus, daß gewisse Mikroorganismen nicht imstande sind, sich mit Eiweiß als einziger Stickstoffquelle fortzupflanzen. Dieser Meinung schlossen sich Sperry und Rettger (137) an. Robinson und Rettger (138) verglichen in dieser Hinsicht ein mit Fermenten gespaltenes Eiweiß, das Opsin, mit Produkten der Säurehydrolyse des Eiweißes. Entfärben des Opsins mit Tierkohle verminderte den Wert des Nährbodens. Von den untersuchten Eiweißkörpern ergaben die Produkte der Kaseinhydrolyse die besten Resultate, aber nicht so gute wie Opsin. Ochsenfleischauszüge wirkten ebenfalls sehr gut.

Es war von Bedeutung für dieses ganze Kapitel, daß die Anwesenheit von Vitamin in Typhusbazillen von Pacini und Russell (139) festgestellt worden ist. Sie gingen von der Beobachtung aus, daß in der Typhus-Rekonvaleszenzperiode oft ein ganz bedeutendes Körperwachstum stattfindet. Die Bazillen wurden auf dem gewöhnlichen vitaminfreien Uschinsky-Nährboden gewonnen, sie vermögen daher allem Anschein nach das Vitamin zu synthetisieren. Beide, der zurückgebliebene Nährboden, sowie ein saurer, alkoholischer Auszug aus den Bakterien selbst, wurden Ratten bei künstlicher Nahrung vorgelegt, wobei normales Wachstum stattfand. Da in dieser Weise Vitamine in den Bakterienleibern nachgewiesen wurden, könnte man es sich vorstellen, daß ein vitaminhaltiger Nährboden für manche Bakterienarten von Nutzen wäre. Ein solches Präparat wurde von Mackenzie Wallis (140) empfohlen. Es bestand aus Kasein, Arachisnußmehl (peanut flour) und Soda und sollte als Ersatz der Nutrose zur Herstellung von Conradi-Drigalski-Nährboden (für Typhus-Koligruppe) dienen. Die Bakterien wuchsen sehr gut darauf und die Erfolge wurden auf die Gegenwart des Vitamins in der Globulinfraktion des Mehles erklärt. Ein analoges Präparat, das aus Fleisch und Eiern bereitet wurde, wurde von Huntoon (141) empfohlen. Bei der Darstellung dieses Präparates wird besonders hervorgehoben, daß

jede Filtration, sei es durch Stoff, Filtrierpapier oder Baumwolle, vermieden werden muß; auf diese Vorsichtsmaßregel kommen wir noch zu sprechen. Ein Hefeextrakt als Kulturmedium wurde auch von Ayers und Rupp (142) beschrieben.

Meningokokkus. Die Bedingungen für das Wachstum dieses Mikroorganismus sind von Frl. Lloyd (143) systematisch untersucht worden. Sie fand, daß auch hier das Wachstum ohne Vitamine unmöglich ist. Wenn Aminosäuren den Hauptbestandteil des Nährbodens bildeten, konnten sie nicht ausgenutzt werden, außer wenn eine voluminöse Impfung vorgenommen wurde. Dabei konnte ein Unterschied im Verhalten gegenüber Vitaminen bei den verschiedenen Bakterienstämmen beobachtet werden; ältere Laboratoriumstämme brauchten keine äußere Vitaminzufuhr, wenn ihnen eine genügende Menge von Aminosäuren zur Verfügung stand, während frisch aus den Organen isolierte Bakterien ohne Vitamine nicht gezüchtet werden konnten. Zwischen den nötigen Vitaminmengen und den Aminosäuren ließ sich eine Beziehung entdecken und daher wurde angenommen, daß die Bedeutung der Vitamine bei der Ernährung des Meningokokkus darin liegt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der proteolytischen Prozesse beschleunigt wird. Eine weitere Funktion soll darin bestehen, daß die Assimilation von Eisen, Kalzium, Phosphor und Jod erleichtert wird. Das in Frage kommende Vitamin soll in Wasser und Alkohol löslich und ziemlich thermostabil sein, es verträgt ein Erhitzen während 45 Minuten auf 120°. Dieses Vitamin soll sehr leicht durch Filtrierpapier, aber nicht durch Glaswolle adsorbiert werden. Seine Gegenwart wurde im Blut und in der Milch (weniger im Serum) nachgewiesen. Aus diesem Grunde wurde ein Blutagar bereitet (144), das trotz der Hitzekoagulation des darin enthaltenen Eiweißes sich als vitaminhaltig erwies, aber nicht filtriert werden konnte. Die Vorsichtsmaßregeln, die bei der Filtration eingehalten werden müssen, deuten darauf hin, daß wir es mit zwei Vitaminen zu tun haben, die beide notwendig sind und von welchen das eine im Wasser un- oder auch schwer löslich ist. Die hier in Frage kommenden Vitamine werden ebenfalls durch Eiweiß adsorbiert. Besonders interessant ist die Tatsache (145), daß der Meningokokkus nach 1—10 Überimpfungen im Laboratorium der Vitaminzufuhr nicht mehr bedarf und dies ist wahrscheinlich die Ursache, warum die Bedeutung der Vitamine für die Bakterien nicht schon früher erkannt wurde. Zu derselben Zeit wurden auch die gleichlautenden Arbeiten von Gordon und Hine (146) und auch von Flack (147) gemacht. Diese Autoren haben nachweisen können, daß das Serumalbumin, Hämoglobin, Fibrinogen, Legumin und menschliches Blut das Wachstnm des Meningokokkus auf gewöhnlichem Agar beschleunigen, während Glukosezusatz ohne jeden Einfluß ist. Unter anderen wurde das Trypagar, aus einem Extrakt von Erbsenmehl und verdautem Ochsenherz dargestellt, empfohlen. Das beste Resultat wurde auf einem Agar erhalton,

das aus Bouillon und gekochtem Erbsenmehlextrakt bestand oder auch aus denselben Bestandteilen, die durch Alkoholfällung von Stärke und Dextrinen befreit wurden. Extrakte aus rohem und gekochtem Weizenembryo zeigten gleichzeitig eine wachstumbeschleunigende und eine lebensverlängernde Wirkung und diese Autoren glauben, daß das Erbsenmehl ein Vitamin enthält, das auf das Wachstum wirkt, während das aus dem Weizenembryo lebensverlängernd ist. Auch Shearer (148) untersuchte die Wirkung einiger Extrakte. Er fand die wirksame Substanz im Nasensekret und glaubte, daß die Substanz nicht als ein gewöhnlicher Nahrungsbestandteil, sondern als ein Katalysator wirkt. Die Substanz erwies sich als wasserlöslich, wenig in Alkohol und gar nicht in Äther löslich. Sie widerstand 12stündigem Kochen mit starker Salzsäure. Außer auf den Meningokokkus wirkte sie auf B. typhi, Pneumokokkus, B. coli communis und andere pathogene Bakterien. In einer Fortsetzung seiner Arbeit sah Shearer (149), daß die Zerebrospinalflüssigkeit eine Substanz enthält, die noch wirksamer ist als das Blut und Nasensekret. Diese Eigenschaft erklärt das rasche Wachstum des Meningokokkus in den Gehirnmembranen und Höhlen des Zentralnervensystems. Auch in diesem Falle war die Wirkung nicht nur auf den Meningokokkus, sondern auf andere pathogene Bakterien, wie Pneumokokkus, B. typhi, B. coli comm., gewisse Darmstreptokokken und Rachenbakterien nachweisbar. Der Beweis, daß das Vitamin notwendig war, blieb aus, denn eigentlich wurde nur eine Wachstumbeschleunigung bewiesen. Auch Eberson (150) fand, daß ein Hefeextrakt die Lebensdauer des Meningokokkus in einer Kultur mehr als einen Monat verlängerte. Der Nährboden bestand aus Agar, Pepton und Kaliumphosphat. Die Hefe wurde zuerst zwecks Extraktion zwei Stunden bei 100° nicht übersteigender Temperatur behandelt, das Ganze wurde darauf ½ Stunde bei 1 Atmosphäre sterilisiert.

Gonokokkus. Cole und Lloyd (151) dehnten die Vitaminversuche auf den Gonokokkus aus. Hier wurde zur Züchtung Tryptaminblut (tryptisches Verdauungsprodukt des Kaseins) empfohlen. Die Gonokokkenkulturen beanspruchen zu einer günstigen Entwickelung eine passende Ionenkonzentration, eine reichliche Menge von freien Aminosäuren und zwei Vitamine. Eines davon ist leicht adsorbierbar und befindet sich in den Blutkörperchen und hat die Aufgabe das Wachstum einzuleiten, und ein zweites, das sich in den Geweben vorfindet, relativ wenig adsorbierbar ist und die Eigenschaft zeigt, ein üppiges sekundäres Wachstum zu erzeugen. Die Methode zur Darstellung der beiden Vitamine ist in allen Einzelheiten beschrieben. Diese Vitamine werden von Eiweiß niedergeschlagen, aber nicht in Gegenwart von Agar. Die Filtration durch Papier entfernt das erste Vitamin vollständig und wir haben eine wohl berechtigte Vermutung, daß die Substanz aus den Blutkörperchen entweder dem Typus des A-Vitamins (antirachitisches Vitamin) angehöre, das sich in der Natur mit Fetten vergesellschaftet oder eher einem

Vitamintypus angehört, der besonders leicht von Eiweiß adsorbiert wird. Dagegen gehört die in den Geweben befindliche Substanz vielleicht dem Typus des B-Vitamins an. Blut scheint beide Substanzen zu enthalten, während im Schafserum die erste Substanz zu fehlen scheint. Morini (152) züchtete den Gonokokkus auf Gelatine mit Bierhefe, Peterson (152a) auf Gehirnnährboden.

Was das Züchten von anaeroben Bakterien anbelangt, so stehen uns die Beobachtungen von Douglas, Fleming und Colebrook (153) zur Verfügung. Besondere Maßnahmen gegen Luftabschluß erwiesen sich als nicht nötig, wenn man durch Zufuhr von porösem Material wie Asbest, den Bakterien Gelegenheit gibt, sich lokal anaerobe Bedingungen zu bilden. Sehr wichtig ist es aber, daß ein geeigneter Zusatz zu der Bouillonkultur in Form von Kartoffeln, Karotten, Kohl, Trauben oder am besten Kleie, vor dem Sterilisieren gemacht wird. Ein alkoholischer Kleieextrakt wirkt nur dann, wenn größere Quantitäten davon zur Anwendung gelangen.

Tuberkelbazillen wurden von Sazerac (153a) auf autolysierter Hefe, von Masucci (153b) auf verdautem Kasein (Aminoid) erfolgreich gezüchtet.

In bezug auf hämophile Bakterien kennen wir die Arbeiten von Davis (154). Für diese Bakterienarten sind vor allem zwei Faktoren von größter Wichtigkeit. Der eine ist Hämoglobin und der zweite eine Substanz, die sich in anderen fremden Bakterien sowie in mannigfaltigen frischen pflanzlichen und tierischen Geweben befindet. Diese zweite Substanz wurde z. B. in dem B. influenzae gefunden, wenn dieser und eine andere hämophile Bakterienart zugleich gezüchtet werden. Die Analogie der für das Wachstum der Ratten notwendigen Faktoren, mit denen, die zum erfolgreichen Züchten der hämophilen Bakterien erforderlich sind, ist schon von Davis selbst hervorgehoben worden. Er denkt sich den Vorgang in der Weise, daß das Hämoglobin als Eisenquelle dient, während die zweite Substanz die Assimilation des Eisens erleichtert. In einer weiteren Arbeit fand Davis (155), daß sich die wachstumbeschleunigende Wirkung des Hämoglobins, von weißem und braunem Reis, reinem Weizenmehl und Weizenkleie, nicht bei anderen Bakterienarten außer den hämophilen zeigt. Gekeimte Reis- oder Weizenkörner entfalten eine größere Wirkung wie die ungekeimten. Auch hier wurde die wirksame Substanz durch Filtrierpapier adsorbiert und erwies sich als ziemlich thermostabil, indem sie das Erhitzen auf 100° während 1—2 Stunden vertrug.

Die günstige Wirkung des gekochten Fleisches auf das Bakterienwachstum wurde von Wolf und Harris (156) für den B. histolyticus, von Wolf (157) für den Vibrio septicus, B. sporogenes, B. Welchii und auch für den B. proteus (158) beobachtet. Für die Züchtung der Streptokokken hat Boyer (159) einen salzsauren Extrakt aus fein zerteilten Knochen, Otabe (160) für Staphylokokken Weizenextrakt statt Fleisch empfohlen. Wir ersehen aus dieser kurzen Liste, daß es ganz selbstverständlich geworden ist, daß ein

Zusatz eines Naturproduktes als Vitaminquelle zu dem Nährboden vorgenommen wurde. Dienert und Guillerd (161) haben für die Züchtung des B. coli einen Nährboden in der folgenden Weise bereitet: 500 gr Preßhefe wird auf die Temperatur von 50° gebracht, die Optimum-Temperatur für die Wirkung der Endotryptase. In weniger als 24 Stunden ist die Autolyse zu Ende und die Hefe verflüssigt sich, wobei 400 ccm Filtrat erhalten wird, das zu zwei Litern verdünnt wird. Der Auszug wird während einer halben Stunde bei 100° sterilisiert und schließlich auf 7500 ccm verdünnt. Dieses Präparat kann Pepton mit Vorteil ersetzen. Ähnliche Resultate wurden von Jötten (161a) mit Hefe und von Standfuss und Kallert (161b) mit autoklavierten Knochen erhalten.

Bunker (162) und auch besonders L. Davis und Ferry (163) haben genau die Bedingungen studiert, die nötig sind, um aus den Kulturen von B. diphtheriae ein sehr wirksames Toxin zu erhalten. Es ist von den letztgenannten Autoren gezeigt worden, daß ein Nährboden aus Aminosäuren und Salzen zu diesen Zwecken nicht genügt und daß ein Zusatz von Kreatin, Kreatinin, Xanthin und Hypoxanthin darauf von keinem Einfluß war. Erst wenn dazu ein halb Prozent Bouillon zugesetzt wurde, wurde ein gutes Wachstum erhalten. Zur Toxinbereitung muß die Bouillonmenge auf 10% erhöht werden. Peptonzusatz dagegen hatte nur ein mangelhaftes Wachstum und Toxinbildung zur Folge. Das Toxin soll kein synthetisches Produkt der Bakterienzelle sein, sondern ein Stoffwechselprodukt, das nur in Gegenwart gewisser Aminosäuren und Vitamine zum Vorschein kommt.

Agulhon und Legroux (164) untersuchten den Einfluß der Vitamine auf den B. influenzae (B. Pfeiffer). Die wachstumbeschleunigende Wirkung von Blut, Serum, Aszitesflüssigkeit darf nicht als Resultat des Eiweißzusatzes, sondern muß als eine Vitaminwirkung aufgefaßt werden. Die Vitaminextrakte aus defibriniertem Blut wurden auf zweierlei Wegen erhalten. Das Blut wurde entweder mit 4 Vol. absolutem Alkohol gefällt, die Fällung mit derselben Menge Wasser ausgezogen, ausgeschleudert und durch eine Chamberlandkerze filtriert; oder das Blut wurde mit einer Kochsalzlösung ausgezogen und der erhaltene Auszug 15 Minuten auf 80° erwärmt. Diese Auszüge, in Mengen von 5—10% zu gewöhnlichen Nährböden zugesetzt, zeigen einen großen Einfluß auf das Wachstum des B. Pfeiffer. Noch eine 1%ige Lösung ließ ihre Wirkung deutlich erkennen. Es wird die Meinung vertreten, daß die Vitamine in den Zellen in gebundenem Zustande vorkommen und daß die Alkohol- oder Hitzebehandlung sie freimacht. Sie scheinen in Alkohol unlöslich zu sein, denn während ein in der Kälte hergestellter alkoholischer Extrakt unwirksam war, war ein bei 80° bereiteter schwach wirksam. Azetonauszüge, in der Hitze oder Kälte dargestellt, waren unwirksam. Erwärmen auf 80° in Gegenwart von Alkohol oder Azeton mit darauffolgendem Trocknen bei niedriger Temperatur wirkte nicht zerstörend,



da aus diesen Pulvern durch Extraktion mit Wasser eine aktive Substanz hergestellt werden konnte. Diese wässerigen Vitaminextrakte verlieren teilweise ihre Wirkung nach 15 Minuten langem Erhitzen auf 90°. Sie zeichnen sich durch eine größere Stabilität aus, wenn das Erhitzen in Gegenwart von Gelose vorgenommen wird; doch auch in diesem Falle werden sie teilweise oder auch vollständig inaktiviert, abhängig davon, ob die Temperatur nur auf 100° oder bis auf 120° erhöht wird. Als zuerst ein total defibriniertes Blut zur Anwendung kam, wurde konstatiert, daß die Vitamine sich in den Formelementen befinden, da der wässerige Auszug des Serums vollständig negative Resultate ergab, während die gewaschenen Blutkörperchen sich positiv verhielten. Hämoglobin und das Blutkörperchenstroma waren ebenfalls negativ. Ausziehen der Blutkörperchen mit einer physiologischen Kochsalzlösung in der Kälte während 24 Stunden ergab nur schwach wirkende Extrakte. Bewirkt man vor der Extraktion Hämolyse mit destilliertem Wasser, dann finden sich die Vitamine im destillierten Wasser. Hier ließen sich, im Gegensatz zu den in diesem Kapitel vorangehenden Angaben, die Extrakte durch eine Chamberlandkerze oder auch Papier ohne Verlust der Aktivität filtrieren; diese Eigenschaft erlaubte es, sterile Lösungen ohne Hitzeanwendung herzustellen. Die Wirkung der Vitamine wurde irrtümlicherweise ihrem eigentümlichen physikalischen Zustand zugeschrieben. Legroux und Mesnard (165) dehnten diese Versuche auf Extrakte aus Niere, Leber und Herz aus. Thjötta und Avery (165a) fanden ebenfalls, das zum Wachstum des B influenzae 2 Substanzen vorhanden sein müssen. Eine thermostabile Substanz, die sich im Blut befindet und eine thermolabile V (Vitamin), das ebenfalls in Form von Blut, Hefe und Gemüseextrakten zugesetzt werden kann. Krystallisiertes Hämoglobin enthält nur die Substanz A.

Zum Schluß wollen wir noch erwähnen, daß auch Klinger (166) Vitaminstudien bei Bakterien vorgenommen hat. Er benutzte zuerst autolysierte Hefe und fand, daß Pneumokokken und Meningokokken nicht so gut darauf wuchsen wie auf Bouillon. In einer späteren Arbeit untersuchte er (167) die Wirkung von Ochsenherz, Ziegenblut, Kaninchen- und Katzengeweben und menschlichen Exkrementen auf den Gonokokkus, Meningokokkus, Pneumokokkus, Streptococcus haemolyticus, B. diphtheriae, pertussis und influenzae. Alle die untersuchten Extrakte hatten eine günstige Wirkung im genauen Verhältnis zu der zugesetzten Menge. Milz, Leber und Nieren waren reich an Vitaminen, während das Muskelgewebe nur wenig wirksam war. Ätherextrakte waren unwirksam. Mueller (167a) fand, daß Streptokokken zum Wachstum einer Substanz bedürfen, welche er offenbar als eine neue Aminosäure auffaßte. Diese Bakterienart wurde auf Ochsenherzextrakt gezüchtet. Wurde dieser mit einer speziellen Tierkohleart (Norit) behandelt, so ließen sich die Bakterien nicht mehr züchten, wohl aber nach Zusatz von Pepton oder gewisser hydrolysierter Eiweißkörper. Die aktive Substanz wurde



in der Quecksilberfraktion aufgefunden, sie war aber mit Tryptophan, Tyrosin, Zystin oder Histidin nicht identisch. Hefe wurde als ohne Wirkung betrachtet. In einer weiteren Arbeit desselben Verfassers (167 b) wurde das Problem noch weiter entwickelt und es wurde gefunden, daß Streptokokken dreier Substanzen zum Wachstum bedürfen, nämlich einer Substanz, die in dem entfärbten Ochsenherzextrakt zurückbleibt und zweier anderer Substanzen, die sich bei der Eiweißhydrolyse vorfanden, und zwar im Filtrat der Silbersulfatbarytfällung die Substanz y, die analysiert wurde und in der Fällung die Substanz x. Aus der Arbeit Muellers scheint es, daß die Bedingungen zum Studium des Wachstums der Streptokokken etwas kompliziert gewählt wurden, insbesondere was die Zusammensetzung des Nährbodens anbelangt.

In einer Reihe von vorläufigen Studien, die der Verfasser gemeinschaftlich mit Friedman angestellt hat, konnte eine große Analogie in den Vitaminerfordernissen der Streptokokken und der Hefe entdeckt werden, so daß beide Probleme zugleich von Verfasser studiert werden. Bei der Hefe allerdings gestalten sich die Resultate deutlicher und sicherer. Wir kommen noch auf diese Arbeit zurück. In diesem Zusammenhang soll noch die Arbeit von Norris (167 c) erwähnt werden, in welcher Kasein als Nährboden für Bakterien günstiger als Hefe gefunden wurde.

Die Fülle der in diesem kleinen Kapitel angeführten Tatsachen, die hauptsächlich die physikalischen Eigenschaften der bei den Bakterien wirksamen Substanzen berührt, stellt vorläufig das einzige Kriterium ihrer Zugehörigkeit zu der Klasse der Vitamine dar. Beim Vergleich der hier angeführten Eigenschaften mit denen, die bei der Beschreibung der Vitamine später folgen werden, wird dem Leser die Möglichkeit gegeben, sich ein Urteil zu bilden, zu welcher Gruppe diese Substanzen zuzuzählen sind. Wenn wir das Kapitel kurz zusammenfassen, kommen wir zu dem Resultate, daß wenigstens einige Bakterienarten auf Vitaminzusatz mit einer Wachstumbeschleunigung antworten, wobei es nicht ausgeschlossen ist, daß eine kleine primäre Vitaminmenge genügt, um die Bakterien dauernd von einer weiteren Vitaminzufuhr unabhängig zu machen. Wie wir bei dem Pflanzenwachstum sehen werden, scheint es Bakterien zu geben, die von der Vitaminzufuhr gänzlich unabhängig sind. Unseren jetzigen Kenntnissen gemäß sind es die Bakterien, die die ganze organisierte Welt mit den Vitaminen oder den Vitaminvorstufen versorgen.

Alle die bei den Bakterien besprochenen Beobachtungen lassen sich am besten mit der Annahme von zwei oder drei verschiedenen Vitaminen vereinbaren.

Pilze.

Wegen der geringeren praktischen Bedeutung gegenüber den Bakterien sind die Pilze viel weniger auf ihren Vitaminbedarf untersucht worden.

Lutz (168) machte wohl zuerst die Beobachtung, daß Pilze oft einen Wachstumstillstand aufweisen, wenn der Nährboden ausgenutzt ist. Doch könnte diese Beobachtung als eine allgemeine Erschöpfung des Nährbodens an Nahrungsbestandteilen aufgefaßt werden. Nach einer Angabe von Currie (169) bedarf Aspergillus niger keiner Extra-Zusätze um zu wachsen, doch gibt er an, daß ein Auszug aus einem alten Mycelium oder auch sporulierten Teilen des Pilzes eine ganz bedeutende Beschleunigung einer neuen Kultur desselben Pilzes bewirkt.

Die einzige Arbeit, die uns einen Einblick in die Erfordernisse an Vitaminen von parasitischen und saprophytischen Pilzen gestattet, ist die vor kurzem erschienene Arbeit von Willaman (170). Er arbeitete mit Sclerotinia cinerea [(Bon) Schröter], indem er zuerst versuchte, diesen Pilz auf einer Lösung von gereinigten Salzen, Rohrzucker und einem Nitrat zu züchten. Diese und andere Versuche, in welchen außerdem ein Zusatz von Asparagin und auch Aminosäuren erfolgte, verliefen negativ. Anderslautend wurden die Versuche, wenn Fruchtsäfte, Hefe oder Weizenembryoextrakte zur Anwendung gelangten. Die Untersuchungsmethode wurde so gewählt, daß die Oberfläche des Myceliums in Quadratzentimetern gemessen wurde, indem gleichzeitig der relative Sporenreichtum notiert wurde. Pfirsich-, Pflaumen- und Apfelsäfte zeigten die größte Aktivität. Außerdem wurde eine ganze Anzahl von Naturprodukten einer Prüfung unterzogen und als aktiv befunden, wenigstens was das Wachstum des Pilzes anbelangt. Dagegen zeigten sich nicht alle diese Auszüge auf die Fortpflanzungsorgane des Pilzes (Sporulation) in gleicher Weise wirksam. Zu diesem letzten Zwecke mußten z. B. Pflanzenteile zur Extraktion angewandt werden, die sich durch einen sehr aktiven Stoffwechsel auszeichnen. Zu solchen gehörten: Pollen, Sporophoren der Pilze und der Sklerotinia selbst, Endknospen von Phasaeolus, sporuliertes Mycelium von Aspergillus. Diese Beobachtung deutet vielleicht auf die Notwendigkeit zweier Vitamine hin, obwohl Willaman selbst vorläufig geneigt ist, ein einziges Vitamin anzunehmen, das in seiner Wirkung variiert, je nach der Muttersubstanz, die zur Extraktion in Anwendung kommt. Doch muß man zugeben, daß im Laufe dieser Arbeit festgestellte chemische und physikalische Eigenschaften der aktiven Substanzen am besten mit der Annahme zweier Vitamine vereinbart werden können[1]). Doch scheint die wichtigste Substanz dem Typus des B-Vitamins anzugehören und sie stimmt auch in den geschilderten Eigenschaften mit den darüber bekannten Tatsachen überein. Linossier (170a) mit Oidium lactis arbeitend, fand, daß die

[1]) Willaman gibt übrigens in seiner Arbeit eine gelungene kurze Definition der Vitamine, als einer Klasse von Substanzen, deren einzelne Repräsentanten für den normalen Stoffwechsel gewisser Organismen nötig sind, die aber nicht dazu beitragen, die Bedürfnisse dieser Organismen an anorganischen Bestandteilen, stickstoffhaltigen Stoffen und energieliefernden Nahrungsbestandteilen zu decken.



Beschleunigung des Wachstums durch Vitaminzusatz nur in den ersten Tagen zustande kam. Lumière (1706) untersuchte den Einfluß der Hefe auf das Wachstum gewisser Pilze.

Höhere Pflanzen.

In der ersten Auflage dieses Werkes habe ich, in der Vorahnung einer möglichen Analogie mit dem tierischen Wachstum, ein kleines Kapitel über das Pflanzenwachstum hinzugesetzt, ohne mich zu damaliger Zeit auf eigentliche experimentelle Tatsachen stützen zu können. Doch ließen sie nicht lange auf sich warten. Schon Clinton (171) hat im Jahre 1909 die Beobachtung gemacht, daß Pflanzenauszüge das Vermögen besitzen, die Entwickelung gewisser Pflanzen anzuregen. Haberlandt (172) zeigte, daß nur solche Kartoffelstücke Zellteilung in einer Nährlösung aufwiesen, die von einem Leptombündel durchzogen waren. Nur das embryonale Markgewebe war imstande, Zellteilung ohne Leptom zu geben. Dieser Verfasser vermutete ein spezielles Hormon im Leptom, das der inneren Sekretion der Tiere entsprechen würde.

Bottomley (173) war der erste Forscher, der sich ernstlich mit diesem Problem befaßte. Schon im Jahre 1912 beschäftigte er sich mit der Frage der Fähigkeit gewisser Bakterien die Humussäuren des Torfes in wasserlösliche Verbindungen überzuführen. Er konnte damals konstatieren, daß ein so behandelter Torf alle die chemischen Verbindungen enthält, die für das Wachstum junger Tomatenpflanzen, Buchweizen, Radieschen und Gerste nötig waren. In der Weiterentwicklung dieser Frage, die sich eng an meine älteren Vitaminarbeiten anschloß, konnte Bottomley (174) aus dem fermentierten Torf eine Substanz mit Wasser oder Alkohol ausziehen. Aus dem alkoholischen Auszug wurde durch Fällung mit Phosphorwolframsäure ein Niederschlag erhalten, der sich nach seiner Zersetzung als wirksam für das Pflanzenwachstum erwies. Die daraus gewonnene Lösung wurde daraufhin mit Silbernitrat gefällt und zum Schluß wurde diese Wachstumsubstanz in derselben Fraktion wie das Vitamin erhalten. Alle wirksamen Fraktionen wurden in ihrer Wirkung auf das Wachstum junger Getreidepflänzchen geprüft, und zwar wurden, um das Resultat klarer zu gestalten, nach der Keimung die Kotyledonen, die das Reservevitamin enthalten, entfernt, ohne die Pflanze zu schädigen. Die erhaltenen Resultate waren sehr eindeutig und zeigten, daß die junge Pflanze in einem Zeitabschnitt, in welchem sie durch eigene Stoffwechseltätigkeit nicht zu leben vermag, auf die Vitaminvorräte, die im Samen aufgespeichert sind, angewiesen ist. In der reifen Pflanze werden die Vitamine durch Symbiose mit Bakterien bereitet, die sie synthetisch aus den organischen Bestandteilen des Bodens und aus Düngemitteln darstellen und der Pflanze durch die Wurzeln zuführen. In den Versuchen von Bottomley haben die Kontrollpflanzen (in der Nährflüssigkeit allein) in 50 Tagen



eine Gewichtsverminderung von 10,9% erfahren, während mit Vitaminzulage eine Gewichtsvermehrung von 59% erfolgte. Die dem Werke entnommenen Kurven illustrieren das Gesagte in vorzüglicher Weise. Hier sehen wir den Einfluß der Silbernitratfraktion in einer Verdünnung von 0.35:1000000 zu der Nährlösung zugesetzt.

Die Resultate von Bottomley wurden bald von anderer Seite bestätigt (175). Für die Substanzen, die das Pflanzenwachstum regulieren, wurde von Bottomley die Bezeichnung Auximone gewählt und auch eine einfache

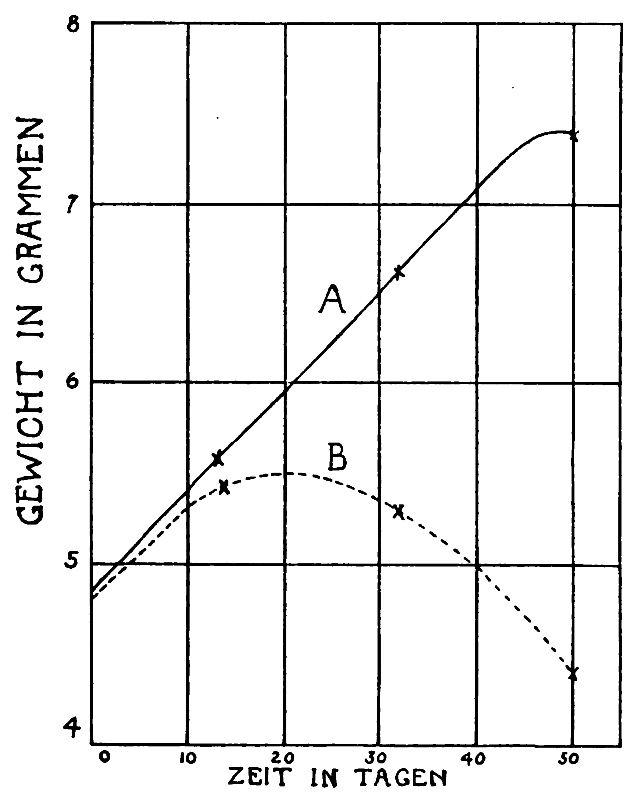


Abb. 4. Pflanzenwachstum. A mit Vitaminzulage, B ohne Vitamin (nach Bottomley).

bakteriologische Methode zu ihren Nachweis beschrieben (176). Diese Methode besitzt gewisse Vorteile gegenüber der Prüfung mit höheren Pflanzen; sie beginnt mit der Extraktion von fermentiertem Torf und Fällung des erhaltenen Extraktes mit Phosphorwolframsäure. Wird nun dieser Auszug zu einer Kultur von nitrifizierenden Bakterien zugesetzt und die ganze Mischung bei 26° im Brutofen gehalten, so bildet sich nach 24—36 Stunden auf der Oberfläche ein Belag und man findet in der Lösung keine Nitrate. Ohne Vitaminzusatz dagegen bleibt der Belag aus und die Nitrifikation geht schnell vonstatten. Die Nachweismethode scheint spezifisch für die Vitamine zu sein, da eine solche Wirkung niemals durch Zusatz von Rohrzucker,

Maltose, Asparagin, Pepton, Leuzin, Tyrosin und Hordein erzielt worden ist. Der Mikroorganismus, der aus dem Belag isoliert werden kann, vermag, ähnlich den nitrierenden, Schwefel- und Eisen assimilierenden Bakterien, auch ohne Zufuhr von organischen Kohlenstoffverbindungen zu wachsen. Bottomley war ursprünglich der Meinung, daß die Auximone sich darin von den Vitaminen unterscheiden, daß sie hitzeresistent sind. Wir glauben dagegen, daß auf solchen Unterschieden eine erfolgreiche Klassifikation nicht aufgebaut werden kann. Chittenden (177) wiederholte diese Töpfeversuche, in welchen das Verhältnis von bakterisiertem Torf zu der gebrauchten Bodenmenge sehr hoch begriffen war, und war auch imstande, Wachstumbeschleunigung zu erhalten. Wenn diese Arbeitsweise auf groß angelegte Bodenversuche ausgedehnt wurde, waren die Ergebnisse nicht so eindeutig und die besten Erfolge wurden erzielt, wenn der Regenfall groß war. Bottomley (178) selbst hat seinen ersten Versuch in exakterer Weise wiederholt. Zu diesen Zwecken wurde die Wasserlinse, Lemna minor, benutzt, die auf Detmerscher Nährflüssigkeit, welche als einzige Stickstoffquelle Kaliumnitrat enthält, kultiviert wurde. Diese Pflanze ist nicht imstande, auf anorganischen Bestandteilen allein zu leben; sie wurde von Woche zu Woche schwächer und sah pathologisch aus. Nun wurden von Bottomley zu der Nährflüssigkeit verschiedene Extrakte zugesetzt, die alle aus fermentiertem Torf hergestellt wurden. Aus den unten in Tabellenform angegebenen Versuchsresultaten kann nur die eine Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Wirkung dieser Auszüge nicht nur auf der Gegenwart der darin befindlichen nötigen Bausteine, sondern auch von Vitaminen beruht.

Zusatz	Geschwindigkeit der Gewichtsverdoppelung in der Zeiteinheit		Zeit, gebraucht für die Verdoppelung	
	Zahl der Pflanzen	Frischgewicht	Zahl der Pflanzen	Frischgewicht
Kontrolle	1,0	1,0	100	100
Wasserauszug aus ferm. Torf .	2,05	3,09	48	32
Derselbe, ohne Humussäure . .	1,91	2,71	52	37
Alkoholauszug aus ferm. Torf .	1,63	2,01	61	50
Phosphorwolframsäure Nd. aus der letzten Fraktion bereitet .	1,24	1,48	80	67

Diese Versuche wurden daraufhin von Bottomley (179) mit anderen Wasserpflanzen, wie Selvinia natans, Azolla filiculoides und Limnobium stoloniferum mit demselben Resultat wiederholt.

Die Extrakte aus fermentiertem Torf wurden von Rosenheim (180)[1]) chemisch untersucht. Um den Lesern eine Idee von den Mengen der hier

[1]) In dieser Arbeit erhebt Rosenheim Prioritätsansprüche in bezug auf Befunde der Bedeutung der Vitamine für das Pflanzenwachstum.



in Betracht kommenden wirksamen Substanzen zu geben, werden wir auf diese Versuche etwas näher eingehen. 15 g des bakterisierten Torfes wurden mit 2 l Wasser extrahiert. 500 ccm dieser braunen Lösung wurden zu 1250 ccm verdünnt. Dieser Auszug enthielt 0,045 % Trockensubstanz, 0,034 % organisches, 0,011 % anorganisches Material und 0,003 % Stickstoff. Die untersuchten Pflanzen (Primula malacoides) erhielten in einmaliger Dose 0,018 g Torf, was 20 mg organischem Material und 1,0 mg Stickstoff entsprach. Die so behandelten Pflanzen (s. Abb. 5) waren höher, zeigten Blätter von tiefgrüner Farbe und waren auch im allgemeinen größer als die Kontrollen, wie übrigens aus der Abbildung zu ersehen ist. Die Substanz, welche imstande ist, Veränderungen von dieser Größe hervorzurufen, muß, der Meinung von Rosenheim nach, den Vitaminen angehören. Aus dem wirksamen Auszug konnte mit Phosphorwolframsäure ein Niederschlag erhalten werden, der nur teilweise in Azeton löslich war (in Analogie zu Vitaminen, wie wir später sehen werden). Rosenheim versprach in seiner Arbeit die Versuche auf Hefe und Milch auszudehnen.



Abb. 5. Wachstum einer Primula-Art. Ohne Vitaminzusatz (links), mit Vitaminzusatz (rechts), nach Rosenheim.

Bottomley (181) untersuchte die stickstoffhaltigen Bestandteile des Torfes, und fand darin keine Nukleinsäure, wohl aber die Spaltungsprodukte derselben, ein Uracil-adenin-dinukleotid und die Komponenten des Guanin-cytosin-dinukleotids.

Appleman (182) glaubt, daß die Kartoffelknolle Substanzen enthält, die für das normale Wachstum der Sprößlinge notwendig sind. Es ist deshalb von Wichtigkeit, daß beim Einpflanzen der Kartoffeln ein nicht zu kleines Stück der Knolle benutzt wird. Er betrachtet die Kartoffelkrankheit, die in den Vereinigten Staaten vorkommt und „Spindling sprout disease“ genannt wird, als durch Mangel dieser vitaminartigen Substanzen entstanden.

Bottomley (183) untersuchte auch den Einfluß von rohen Nuklein-

säurederivaten (Nukleotiden) auf das Wachstum von Lemna minor. Die Wirkung glich in diesem Falle der Aktivität einer sterilisierten Aufschwemmung von Azotobacter chroococcum. Die kombinierte Wirkung der beiden Agenzien, d. h. der Aufschwemmung und der Nukleotide, war stärker und ungleich in ihrem Wesen, so daß beide Zustände als einander ergänzend betrachtet werden konnten. Allerdings zeigten gereinigte Adenin-uracil-Fraktionen keine Aktivität mehr [1]).

Frl Mockeridge (186) aus dem Laboratorium von Bottomley führte Versuche mit Extrakten des fermentierten Torfes an nitrierenden Bakterien des Bodens aus (Bacillus radicicola und Azotobacter chroococcum). Die Resultate sind aus der beigegebenen Tabelle ersichtlich, in welcher die Milligramme des fixierten Stickstoffs angegeben sind:

1. Nährflüssigkeit allein	2,6
2. „ + wässeriger Auszug des gewöhnlichen Torfes	1,9
3. „ + „ „ „ fermentierten „	7,7
4. Alkoholischer Auszug des fermentierten Dorfes	6,5
5. Phosphorwolframsäure Nd. aus 4	5,6
6. Silberfraktion aus 5	6,0

Wir ersehen aus diesen Resultaten, daß sogar eine Bakterie, mit synthetischen Fähigkeiten ausgestattet, die ihr erlauben, Stickstoff aus der Luft zu assimilieren, sich immer noch von Vitaminen beeinflussen läßt. Während die Vitaminwirkung auf die Stickstofffixation eine günstige war, war die Wirkung auf die Denitrifikation herabgesetzt und die Ammoniakbildung blieb unbeeinflußt. Die Untersuchungen wurden daraufhin auf andere Bodenbakterien erweitert und als Regel gefunden, daß die nitrierenden Bakterien in ihrem Wachstum allgemein von den Vitaminen aktiviert werden, während die Fäulnis-, denitrierenden und Ammoniak produzierenden Bakterien diese Beeinflussung nicht zeigen. Diese letzten Bakterien, die die Aufgabe haben, organisches Material zu zersetzen, sollen entweder kein Bedürfnis für Vitamine haben, oder imstande sein, sie synthetisch aufzubauen. Diese zwei großen Bakterienreihen, von denen die eine den Stickstoffkreislauf beginnt und die andere ihn beendet, würden sich, wenn Mockeridge recht hat, in ihrem Stoffwechsel prinzipiell voneinander unterscheiden.

Es muß allerdings eingestanden werden, daß Bottomley und seine Schule sich immer mehr und mehr von dem Gedanken von der Notwendigkeit der Vitamine für das Pflanzenwachstum abwandten und diese merkwürdige Wirkung den Nukleinsäurederivaten zuschrieben. Diese Schlußfolgerungen wanderten in den Bahnen, die Schreiner und Skinner (187) und seine Mitarbeiter für die Wirkung der Nukleinsäurederivate für das Pflanzenwachstum

[1]) Von Jones (184) und auch von Stead (185) wurden Artikel publiziert, die mehr als Übersichtsreferate betrachtet werden können.



niedergelegt haben. Diese Forscher haben einige Purin- und Pyrimidinderivate aus dem Boden isoliert und auf ihre Wirkung geprüft. Sie konnten zeigen, daß z. B. Xanthin das Gewicht der in Wasser gehaltenen Weizenkeimlinge um 21 % vermehrte. Ähnliche Versuche wurden auch von Macalister (188) mit Allantoin und von Coppin (189) mit anderen analogen Substanzen ausgeführt. In jüngster Zeit hat Frl. Mockeridge (190) an Versuchen mit Lemna major zeigen können, daß grüne Pflanzen des Zusatzes von gewissen Substanzen von außen bedürfen, um am Leben zu bleiben. In dieser Reihe wurde der Einfluß von natürlichem Dünger untersucht. Das erhaltene Resultat war in der fünften Versuchswoche wie folgt:

	Zahl der Pflanzen im Mittel
1. Kontrollflüssigkeit	27,0
2. Extrakte aus gefaulten Blättern . .	64,6
3. „ „ dem Bodenmaterial . .	66,4
4. „ „ bakterisiertem Torf . .	132,6

Es hat sich gezeigt, daß gleichlautende Resultate aus dem Dünger wie aus dem bakterisierten Torf erhalten wurden, und zwar war frischer Dünger viel weniger wirksam als einer, der sich in starker bakterieller Zersetzung befand. Nun fand Mockeridge, daß in den weniger wirksamen Extrakten Nukleinsäure und Nukleotide vorwogen, dagegen in den stärker aktiven Auszügen deren Menge zugunsten von freien Purin- und Pyrimidinbasen zurückging. Deswegen wurde die Schlußfolgerung formuliert, daß die Wirkung nicht den Nukleinsäuren selbst, sondern ihren Spaltungsprodukten zukomme. Selbstverständlich erscheint uns dieser Schluß total unberechtigt, inbesondere, da die Versuche mit rein chemischen Produkten zwar versprochen, aber nicht ausgeführt wurden und da die Versuchsergebnisse nur den Schluß erlauben, daß durch die bakterielle Tätigkeit im Substrat Veränderungen unbekannter Art vorgehen, die das Substrat günstig für das Pflanzenwachstum gestalten. Die Hydrolyse der darin vorhandenen Nukleinsäure kann ebensogut als eine sekundäre Erscheinung ohne jede physiologische Bedeutung aufgefaßt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die wachstumbeschleunigende Tätigkeit der Boden- und Torfextrakte nicht auf den Nukleinsäurespaltungsprodukten, sondern auf der Gegenwart der Vitamine beruht, die bei der Fraktionierung mitgerissen werden. Sollte sich herausstellen, daß es sich bei dem Pflanzenwachstum um analoge Substanzen wie beim Hefewachstum handelt, so wird es sehr unwahrscheinlich, daß es sich um Purin- und Pyrimidinderivate handeln könnte.

Frl. Mockeridge stellt sich den Vitaminkreislauf so vor, daß die nitrifizierenden Bakterien den grünen Pflanzen die wachstumbeschleunigenden Substanzen zuführen, die teilweise in dem Stoffwechsel der Pflanzen ausgenutzt werden, teilweise in die uns schon bekannten Vitamine umgewandelt und den Tieren in dieser Weise zur Verfügung gestellt werden.

Die Untersuchungen von Bottomley und Rosenheim haben jedenfalls dargetan, daß auch höhere Pflanzen eines Vitamins vom Typus des Antiberiberivitamins in ihrem Stoffwechsel bedürfen und Bottomley vertritt die Meinung, daß dieses Vitamin der Pflanze durch Symbiose mit gewissen Bakterienarten zugeführt wird. Ob dies das einzige Vitamin ist, deren die Pflanze bedarf, muß vorläufig dahingestellt bleiben, doch ist es wahrscheinlich, daß das Vitamin vom A-Typus, das sich in reichlichen Mengen im Samen und grünen Blättern befindet, in den Blättern lokal gebildet wird, und zwar vielleicht aus Vorstufen, die der Pflanze von außen zugeführt werden müssen. Die Frage, ob ältere Pflanzen, die schon mit Blättern ausgestattet sind, in demselben Maße der äußeren Vitaminzufuhr bedürfen, muß ebenfalls dahingestellt bleiben und kann vielleicht durch Anwendung von Methoden zur sterilen Züchtung, die von Victor Grafe (191) zusammengefaßt wurden, gelöst werden.

Da die ganze Tierwelt ihren Bedarf an Vitaminen direkt oder indirekt mit Pflanzennahrung deckt, ist es außerordentlich wichtig, den Vitaminkreislauf in seiner Gesamtheit genau kennen zu lernen.

Die Rolle der Vitamine im Tierreich.

Wenn wir uns diesem wichtigen Kapitel zuwenden, müssen wir vor allem die relative Bedeutung der Vitamine in dem Ernährungssystem bestimmen. Es ist dies um so wichtiger, da von manchen Seiten die Rolle der Vitamine so in den Vordergrund gerückt wurde, daß der Eindruck erweckt wird, daß diese Substanzen alle die Unzweckmäßigkeiten der Ernährung vollständig aufheben können. Dies ist selbstverständlich nicht der Fall, wie wir bereits betont haben.

Die Bedürfnisse des tierischen Organismus an den einzelnen Nahrungsbestandteilen sind hauptsächlich an Hunden und in der letzten Zeit an Ratten bestimmt worden und wir können den Leser nur auf die modernen Lehrbücher der Ernährungslehre verweisen, wenn er auf die Frage näher eingehen will. Wir müssen allerdings hervorheben, wie wir übrigens schon in der ersten Auflage getan haben, daß die meisten älteren und viele von den neuen Arbeiten aus diesem Gebiete nicht absolut beweisend waren, da sie entweder die Existenz der Vitamine nicht kannten oder auch deren Bedeutung ignorierten. In den letzten 6 Jahren aber sind viele dieser Ergebnisse mit Rücksichtnahme auf die Resultate der Vitaminforschung wiederholt worden. Die Schlußfolgerungen dieser Forschungen, z. B. für die Ratte, gestalten sich wie folgt: zum vollständigen Gedeihen brauchen diese Tiere vor allem ein biologisch vollwertiges Eiweiß, das heißt ein solches, das alle nötigen Aminosäuren enthält, ferner ein Kohlenhydrat von der Natur der Stärke, Zucker oder Dextrin, eine gewisse Fettmenge (noch nicht definitiv festgestellt),



eine Salzmischung, die so gewählt ist, daß sie alle nötigen Kationen und Anionen, im richtigen Verhältnis zueinander, enthält und schließlich das A- und B-Vitamin[1]). Es muß vorläufig dahingestellt bleiben, ob die Ratten nicht mit einem vollwertigen Eiweiß, Salzmischung und Vitaminen auf die Dauer auskommen können; für manche Tiere, die ausschließlich von Fleisch leben können, ist dies sichergestellt. Die Versuchsreihen von Spriggs (192) und Maignon (193), die über die schädliche Wirkung einer ausschließlichen Eiweißernährung bei Ratten berichteten, können wohl darauf zurückgeführt werden, daß Vitamine den Tieren in einer ungenügenden Menge zur Verfügung gestellt worden sind; es könnte sich auch um einen relativen Salzmangel handeln. In einem speziellen Falle sah Maignon (194), als er Ratten mit Eiereiweiß unter Zusatz von einigen Salzen fütterte, eine Krankheit entstehen, die er als eine akute Intoxikation des Zentralnervensystems auffaßte, an welcher die Ratten in einigen Tagen eingingen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es sich um eine Avitaminose handelte.

Wir dürfen auch nicht vergessen, daß die einzelnen Tiere sich in ihren Bedürfnissen an den einzelnen Nahrungsbestandteilen sehr weit unterscheiden. Dies kann auf Faktoren beruhen, auf welche wir noch zu sprechen kommen.

Was die Nahrungsbestandteile wie Nukleine, Lipoide usw. anbelangt, so werden sie mit höchster Wahrscheinlichkeit synthetisch im Tierkörper gebildet. Es wurde oft behauptet, daß für gewisse Tiere und auch für den Menschen, die tierischen Eiweißkörper den vegetabilischen vorzuziehen sind. Dies trifft in der Praxis wohl zu, doch kann diese Tatsache auf vielerlei Weise ihre Erklärung finden. In erster Linie werden, wenn man in gewöhnlicher Weise von animalischem und vegetabilischem Eiweiß spricht, die Naturprodukte damit gemeint, die solche Bestandteile enthalten. Nun bestehen zwischen den beiden Produkten große prinzipielle Unterschiede. Wenn wir ein tierisches Eiweiß verfüttern, wie Fleisch, Eier usw., verabreichen wir das Protein in sehr konzentrierter Form, die sehr arm an anderen Nahrungsbestandteilen wie Fett und speziell Kohlenhydraten ist. Anders verhält es sich mit Pflanzenprodukten, sie enthalten das Eiweiß in sehr verdünnter Form und sind meistens von großen Quantitäten von Kohlenhydraten begleitet. Daß dieser Umstand von Bedeutung sein kann, werden wir später sehen. Ferner ist es möglich, daß die tierischen Proteine durch ihre den Tierorganen nahe Zusammensetzung an Aminosäuren besser ausgenutzt werden; außerdem können sie bekannte und sogar noch unbekannte Vitamine bei ihrer Bereitung einschließen. So wurde von Osborne, Wakeman

[1]) Parsons (191a) hat vor kurzer Zeit festgestellt, daß Ratten keines äußeren Zusatzes von C-Vitamin bedürfen. Die Organe der Ratten (Milz, Niere, Muskeln und besonders Leber) enthalten aber gut nachweisbare Mengen von C-Vitamin, wenn sie Meerschweinchen in Form von konzentrierten Extrakten verabreicht werden. Aus welcher Quelle dieses Vitamin stammt (B-Vitamin der Nahrung?), ist bis jetzt noch nicht untersucht worden.



und Ferry (l. c. 102) gefunden, daß Edestin nur sehr schwer von B-Vitamin zu reinigen sei. Auf die relativen Werte des Pflanzen- und Tiereiweißes wollen wir bei der Menschenernährung noch weiter eingehen.

Als wir im Jahre 1912 die Vitaminhypothese aufstellten, nahmen wir an, daß diese neuen Substanzen für alle Pflanzen und Tiere wichtig oder sogar unentbehrlich sind, wie dies durch die gegebene Bezeichnung schon ausgesagt werden sollte. Das Tatsachenmaterial, auf welches wir uns jetzt stützen können, um das oben Gesagte zu beweisen, hat sich seit der ersten Auflage unseres Buches erheblich vergrößert, obwohl noch nicht alle Repräsentanten der Tierklassen in dieser Hinsicht untersucht worden sind. Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß eine Anzahl der Tiere auf eine vitaminfreie oder auch -arme Nahrung gesetzt, zwar gewöhnlich nicht ganz gesund bleiben, doch keine Symptome zeigen, die auf eine der bekannten Avitaminosen hinweisen. Doch können diese Ausnahmen nicht gegen die allgemeine Bedeutung der Vitamine für die Lebensvorgänge sprechen, und zwar aus folgenden Gründen: Erstens soweit die untersuchten Tierarten auf einer künstlichen, aus gereinigten Bestandteilen zusammengesetzten Nahrung gehalten wurden, blieben sie nicht sehr lange am Leben, wenn nicht Extrakte aus nichtgereinigten Produkten zugesetzt wurden. Alle Versuche, die das Gegenteil zu beweisen suchten, sind durch Verfütterung von Nahrungskomplexen gemacht worden, die entweder Spuren von schon bekannten oder auch noch unbekannten Vitaminen enthielten. Es hat sich auch gezeigt, daß manche Tierspezies das eine oder andere Vitamin vollständig entbehren kann. Diese Erscheinung sowie das scheinbare Entbehren der Vitamine kann vielleicht durch die Symbiose des Wirtes mit gewissen Bakterien erklärt werden. Diese Mikroorganismen finden sich im Magen-Darmkanal der höheren Tiere in großen Mengen und sind vielleicht imstande, die Vitamine aus einfachen Bestandteilen aufzubauen und dem Wirtstier zuzuführen. Im Anschluß an dieses Kapitel wollen wir einen kleinen Paragraphen einschalten, der die Frage nach der Rolle der Bakterien im Tierkörper behandeln wird, wobei wir bemerken wollen, daß diese neuen Gesichtspunkte noch kaum experimentell in Angriff genommen worden sind.

Alle diese Ausführungen bringen uns dem Ziel näher, das uns am meisten interessiert, nämlich die Gesetze der menschlichen Ernährung genau kennen zu lernen. Doch dieses Gebiet bringt uns noch in enge Beziehung mit anderen Fragestellungen, die ihrerseits uns wieder mit ökonomischen Fragen und solchen, die die Bodenkultur betreffen, in Berührung bringen. Nehmen wir hier die Tierzucht als Beispiel. Aus allem, was wir schon besprochen haben, geht hervor, daß die Bodenbeschaffenheit, die Menge der darin enthaltenen organischen und stickstoffhaltigen Reste ebenfalls mit der Vitaminlehre in Beziehung gebracht werden können. Den Hinweis auf solche Fragen finden wir in einer Arbeit von W. A. Davis (195), der meinte, daß die

Armut des Bodens in Bihar (Indien) an Phosphor daran schuld ist, daß eine Avitaminose bei Kühen entsteht, die eine niedrige Ausbeute an Milch und damit in Beziehung gebrachte Unterernährung des menschlichen Säuglings zur Folge haben kann. Auch eine Nervenerkrankung bei Pferden wurde in diesen Ortschaften beobachtet. Auf den Zusammenhang zwischen dem Vitamingehalt der Milch und der Bodenbeschaffenheit hat auch Rosenau (195a) hingewiesen. In europäischen Ländern wie auch in den Vereinigten Staaten, wo der Landbau und die Viehzucht in rationeller Weise betrieben werden, kommen wohl diese Umstände weniger in Betracht. Anders ergeht es Ländern wie Australien, Argentinien und Südafrika, wo die Viehzucht energisch betrieben wird, ohne daß man infolge Mangels an Arbeitskräften der Bodenkultur selbst genug Aufmerksamkeit schenkt. Dort hören wir oft von Krankheiten, die zwar heute noch immer nicht als Avitaminosen betrachtet werden, wohl aber sich noch als solche herausstellen können. Hier sehen wir infolge mangelhafter Bewässerung der Felder und periodischer Dürreperioden, Haustiere, die sich monatelang von kümmerlicher Vegetation ernähren, an Krankheiten untergehen, die wir noch genau beschreiben wollen. Hierbei haben wir es vielleicht mit Zuständen zu tun, die wie die einzelnen Glieder einer Kette kausal zusammenhängen. Infolge der ungünstigen Bodenbeschaffenheit und Armut an Bodenbakterien, verkümmern die Pflanzen. Die Tiere, die sich von dieser Vegetation ernähren müssen, erkranken oder befinden sich nicht im besten Gesundheitszustande, ohne daß sehr deutliche Symptome zum Vorschein kommen. Infolgedessen leidet die Nachkommenschaft dieser Tiere, der menschliche Säugling, der sich von der Milch dieser Tiere ernährt wie auch die Erwachsenen, die das Fleisch dieser Tiere genießen. Natürlich können diese Bedingungen auch in den europäischen Ländern, die durch den Krieg gelitten haben und wo der Viehbestand und auch in Zusammenhang damit der natürliche Dünger zurückging, bei der gleichzeitigen Schwierigkeit künstlichen Dünger zu beschaffen, entstehen. Das Schema, das uns zeigt, wie die einzelnen oben besprochenen Faktoren kausal zusammenhängen können, ist wie folgt:

Ungünstige Bodenverhältnisse

↙ ↖

Fehlen von Bodenbakterien — Mangelhafter Dünger

↓ ↑

Kümmerliche Vegetation ⟶ Kranke Haustiere
(Fleisch und Milch von unvollständigem Nährwert).
(Avitaminosen beim Menschen).

Das Leben ohne Bakterien.

Wie wir schon einige Male hervorgehoben haben, bildet die unvollständige Kenntnis der Rolle der bakteriellen Flora bei den Tieren eine große

Lücke in unserer Schätzung der allgemeinen Bedeutung der Vitamine. Wir wissen oder vermuten jedenfalls, daß manche Bakterienarten in ihrem Stoffwechsel unabhängig von einer äußeren Vitaminzufuhr sind, und da wir eine große Anzahl von Bakterien kennen, die entweder in Symbiose oder auch als Schmarotzer im Magen-Darmkanal der Tiere leben, so können wir uns leicht vorstellen, daß ihre Funktion etwas mit der Zufuhr der Vitamine an das Wirtstier zu tun haben kann.

Schon lange Zeit vor der Einführung des Vitaminbegriffes in die Ernährungslehre suchte Schottelius (196) die Frage zu entscheiden, ob es möglich ist, Tiere steril aufzuziehen und dauernd am Leben zu erhalten. Nach Überwindung großer experimenteller Schwierigkeiten, die unter anderen die Konstruktion von speziell gebauten Apparaten nötig machten, ist es ihm schließlich gelungen, junge Hühner steril zu erhalten. Die Tiere wurden aber bald kachektisch und ließen sich nicht am Leben erhalten. Bei Anwendung ähnlicher Methoden war auch Belonowsky (197) nicht glücklicher. Die Frage ist darauf von mehreren Forschern an niederen und höheren Tieren in Angriff genommen worden. Von niederen Tieren sind besonders die Fliegen für diese Studien oft benutzt worden. Hierher gehören die Experimente von Bogdanow (198), der sich bemühte, die Larven der Fleischfliege (Calliphora vomitoria) steril aufzuziehen. Er verfuhr wie folgt: die Eier wurden mit Sublimat sterilisiert und die Larven auf sterilem Fleisch gezüchtet. Sie wuchsen aber sehr langsam und zeigten keine Metamorphose. Da sie nicht am Leben erhalten werden konnten, schloß Bogdanow daraus, daß die Bakterien für diese Tierart lebenswichtig seien. In einer Anzahl von Arbeiten suchten Delcourt und Guyénot (199) und auch Guyénot allein, durch Anwendung einer abweichenden Methodik zum Ziele zu gelangen. Sie versuchten durch sukzessives Züchten auf einem sauren Medium aseptische Larven zu erhalten. Sie sahen, daß Fliegen auf Hefe und nach ein paar Generationen auch auf sterilen Kartoffeln zu leben vermochten. Larven wuchsen gut auf Pepton mit Salzzusatz, zeigten aber keine Metamorphose. Wollmann (200) führte diese Versuche nach den Methoden von Bogdanow fort und kam zu denselben Schlußfolgerungen wie dieser Forscher.

Eine Anzahl von Tieren, wie die Skorpione und Wintereidechsen, sollen einen sterilen Darm besitzen und sind daher für solche Versuche besonders geeignet. Mme. Metchnikoff (201) versuchte aber mit negativem Ergebnis Froschlarven steril aufzuziehen, und Moro (202) hat schon vorher analoge Versuche mit Larven der Knoblauchkröte ausgeführt. Die Larven konnten 35 Tage am Leben erhalten werden, doch verhielten sie sich in ihrem Wachstum den Kontrollen gegenüber viel ungünstiger. Da alle diese Versuche nicht sehr eindeutig (wenigstens für die Prä-Vitaminperiode) schienen, wiederholte Cohendy (203) die Versuche von Schottelius an Hühnern. Er baute für



diesen Zweck einen sehr kunstvoll erdachten Apparat, in welchem das Futter zusammen mit der ganzen Apparatur 25 Minuten bei 115° resp. 1½ Stunden bei 118° sterilisiert wurde. Cohendy behauptete mit seiner Anordnung gute Resultate erhalten zu haben und kommt zu dem Schlusse, daß das Leben ohne Bakterien wohl möglich sei. Beim Durchlesen seiner Arbeit erhält man doch den Eindruck, daß die Tiere, obwohl sie mehr Futter als die Kontrollen fraßen, viel weniger wogen und schließlich doch eingingen. 40 Tage war die längste Überlebungsdauer (204). Schottelius (205) spricht bei der kritischen Besprechung der obigen Arbeit die Meinung aus, daß Cohendys Versuche im Gegenteil beweisen, daß Darmbakterien nützlich oder sogar unentbehrlich sind,

Auch an Säugetieren sind derartige Untersuchungen durchgeführt worden. Küster (206) arbeitete an Ziegen und es gelang ihm, junge Tiere 35 Tage im sterilen Zustand zu halten, wobei keine Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren zu sehen waren. Es ist nicht unmöglich, daß diese Versuche zu kurz bemessen waren. Analoge Versuche sind von Charrin und Guillemonat (207) an Meerschweinchen und auch von Kianizin (208) an Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt worden. Der letztgenannte Forscher ließ diese Tiere sterile Luft einatmen und sterile Nahrung fressen. Schon nach 4—9 Tagen stellten sich die schlimmen Folgen des Regime ein; die Tiere litten an Schwäche und gingen bald ein. Von Nutall und Thierfelder (209) wurden die wohlbekannten Experimente an Meerschweinchen, in welchen diese Tiere 13 Tage keimfrei gehalten wurden, wobei keine krankhaften Zustände und sogar eine Gewichtsvermehrung zustande kamen, ausgeführt. Auch hier waren die Versuche zu kurzfristig.

Wie wir schon in der ersten Auflage hervorgehoben haben, bedürfen diese Versuche einer Nachprüfung unter Berücksichtigung der Resultate der Vitaminforschung. Dieser Meinung gesellen sich auch Weill und Mouriquand (210) und Schaeffer (211) bei. Es muß hervorgehoben werden, daß, während alle die Forscher, die sich mit dem Problem des keimfreien Lebens beschäftigten, glaubten, mit einer einzigen Unbekannten (der Rolle der Bakterien) zu arbeiten, zwei Unbekannte vorhanden waren. Bei der Sterilisierung der Nahrung wurden die Vitamine je nach der Wahl der Nahrung und der Temperaturbedingungen mehr oder weniger durch die Hitze geschädigt und sogar vernichtet. Aus dem Gesagten geht es klar hervor, daß das Problem des keimfreien Lebens sich viel komplizierter gestaltet als es sich die auf diesem Gebiete tätigen Forscher vorgestellt haben. Aus den schon jetzt bekannten Tatsachen können wir schließen, daß bei einigen Tieren, bei welchen es noch nicht gelungen ist, durch vitaminarme oder -freie Ernährung eine Avitaminose zu produzieren, die bakterielle Darmflora möglicherweise die Aufgabe übernimmt, dem Wirtstier die nötigen Substanzen zu bereiten. Um die Aufgabe einwandfrei zu lösen, muß man so vorgehen, daß man



zuerst eine keimfreie Züchtung vornimmt; gelingt sie nicht, so lassen sich die Tiere vielleicht durch Vitaminzufuhr retten. Dann könnte es versucht werden, mit den dieser Tierart spezifischen Reinkulturen der Darmbakterien, die normale Ernährung ohne Vitaminzufuhr herzustellen. Erst dann werden wir imstande sein, zu behaupten, daß Vitamine für das ganze Tierreich oder sogar für die ganze organisierte Welt lebensnötig sind[1]).

Protozoa.

Die Versuche an Protozoen sind hauptsächlich mit Paramaecien ausgeführt worden. Lund (218) hat vor kurzer Zeit mitgeteilt, daß er diese einzelligen Organismen auf Hefeextrakt gezüchtet hat, doch sind die Einzelheiten der Versuche noch nicht veröffentlicht worden. Calkins und Eddy (219) haben mit Paramaecium aurelia gearbeitet, die auf zwei verschiedenen Nährböden gehalten wurden, nämlich Heuinfus und gekochtem Mehl. Als Vitaminquelle wurde ein Präparat von B-Vitamin aus dem Pankreas angewandt. Die Zahl der Tochterzellen schwankte in Grenzen der möglichen experimentellen Fehler und deswegen wurde geschlossen, daß das Vitamin keinen Einfluß auf diese Tierart ausübt. Frl. Flather (220) erhielt ein davon etwas abweichendes Resultat. Rein gezüchtete Paramaecienspezies, immer unter identischen experimentellen Bedingungen gehalten, wurden in jedem Versuch zu je drei Zellen in zwei Tropfen von Wasser mit einem Zusatz von einem Tropfen 1%igem Reiswasser aus poliertem Reis oder auch Extrakt aus weißem nichtpoliertem Reis sowie Malzmilch gezüchtet. Der Zellteilungsquotient wurde als Maß der Zelltätigkeit angenommen, und zwar wurden die ersten 24 Stunden außer acht gelassen, um den Zellen Gelegenheit zu geben, sich an die neuen Bedingungen anzupassen. Folgende Werte wurden erhalten: für weißen Reis 0,34, für unpolierten Reis 0,58, für Malzmilch 0,84. Nun war es möglich, durch Zusatz von Malzmilch das Nährvermögen des weißen

---

[1]) Portier (212) hat vor kurzer Zeit eine Hypothese aufgestellt, in welcher er annimmt, daß sich in gewissen pflanzlichen und tierischen Organen hitzeresistente Bakterien vorfinden (Symbioten genannt), die sich biochemisch wie Vitamine verhalten (Bierry und Portier (213). Wir wollen hier nicht auf die Theorie selbst eingehen, deren Grundbau uns mangelhaft erscheint, und die schon von Delage (214), Lumière (215) und Ranc (216) einer ernsten Kritik ausgesetzt wurde. Doch kann manchmal eine nicht sehr glückliche Idee etwas Wahres in sich bergen und dies stimmt vielleicht auch für die Hypothese von Portier. Es ist möglich, wie wir bereits betont haben, daß gewisse Tiere und auch Pflanzen ihre Vitamine durch eine Symbiose mit Bakterien erhalten. Diese Idee wurde von Portier und Randoin (217) experimentell geprüft. Die Autoren haben die Beobachtung gemacht, daß sich bei Kaninchen, mit sterilisiertem Kohl und Karotten gefüttert, eine Avitaminose entwickelte, während Kaninchen, die einen Zusatz von Exkrementen von einem anderen, bei derselben Nahrung gehaltenen Tiere erhielten, normal blieben. Es ist uns nicht gut verständlich, warum ein Kaninchen bei derselben Diät eine andere Bakterienflora besitzen soll als das Tier, das die Zulage von Exkrementen erhielt. Es erscheint uns, daß diese Versuche, die als Beweis für die Wichtigkeit der symbiotischen Darmbakterien dienen sollen, viel besser durch den Vitamingehalt der Fäzes erklärt werden können.



Reises gleich der Malzmilch zu gestalten. Andere Versuche wurden mit verschiedenen Konzentrationen der gemalzten Milch und auch mit Apfelsinensaft vorgenommen, wobei sich herausstellte, daß ein Zusatz der Malzmilch in höheren Konzentrationen keinen Vorteil mehr ergab, während der Apfelsinensaft eine sehr geringe Wirkung zeigte. Zusatz von Apfelsinensaft zum weißen Reis war von besserem Erfolge begleitet als der Zusatz zum unpolierten Reis, und keine Paramaeciumzelle war imstande, mit Apfelsinensaft allein über 6 Tage zu leben. In diesen Versuchen ließ sich der Vitamineinfluß deutlich erkennen, und zwar handelte es sich in diesem Falle um die kombinierte Wirkung des Vitamingemisches.

Frl. Chambers (221) führte analoge Untersuchungen aus, die eine nur geringe Wirkung des Kartoffelextraktes demonstrierten, der nur dann einen Einfluß besaß, wenn die Nährlösung nicht genug Nahrungsbestandteile enthielt; dasselbe galt für gemalzte Milch. Peters (222) züchtete Colpidium colpoda auf einer Nährflüssigkeit, die außer Salzen ein Gemisch von einigen Aminosäuren und in einigen Fällen nur eine Aminosäure, das Tryptophan, enthielt. Das Gemisch war wirksamer als das Tryptophan allein. Die ersten Teilungen kamen nur langsam zustande, doch gelang es durch Überimpfungen die Kulturen 3 Monate und länger am Leben zu erhalten. Peters betont ausdrücklich, daß keine symbiotischen Mikroorganismen nachgewiesen werden konnten. Später gelang es ihm auch ohne Aminosäurenzusatz Züchtung zu erzielen. Peters glaubt aber doch, daß in gewissen Wachstumsstadien dieser Protozoa eine vitaminähnliche Substanz eine Rolle zu spielen scheint. In allen diesen Versuchen, die das Ziel verfolgen, den Einfluß der Vitamine zu studieren, ist es wichtig, das gebrauchte Nahrungsgemisch auf Abwesenheit von Vitaminen zu prüfen. Abderhalden und Köhler (l. c. 123) untersuchten die Wirkung von Hefeextrakten auf Flagellaten (Colpoda) mit positivem Ergebnis.

Wenn wir nun die Protozoa verlassen, finden wir eine große Lücke in den uns zugänglichen Angaben über andere Tierreihen. Damit soll nicht gemeint werden, daß solche Arbeiten nicht existieren. Es gilt dies hauptsächlich für die mehrzelligen Tiere, die in verschiedenen zoologischen Stationen untersucht worden sind. Es sind sicher in diesen Fällen zufällig Beobachtungen über deren Ernährungsweise gemacht worden, die für uns von Interesse wären. Es gilt dies auch für Tiere wie Seidenraupen, Bienen und Ameisen, an welchen eine Unmenge von Beobachtungen gemacht worden sind. Leider waren mir die diesbezüglichen Angaben über die Ernährungsweise dieser Tiere unter verschiedenen äußeren Bedingungen, total unzugänglich.

Metazoa.

Wenn wir nun zu den mehrzelligen Tieren übergehen, so wollen wir zuerst eine Versuchsreihe besprechen, die eigentlich zu anderen Zwecken

unternommen wurde. Es handelt sich um den Einfluß des Lezithins auf das Wachstum, das von Goldfarb (223) studiert worden ist. Er untersuchte in dieser Hinsicht eine ganze Reihe von Tieren, unter anderen auch Kaulquappen und Eier der Seesterne. Zuerst konnte er feststellen, daß das Lezithin eine gewisse Wirkung entfaltet, aber in einer späteren Arbeit (224) überzeugte er sich, daß Lezithin wirkungslos war. Wie wir später sehen werden, hängt dies wahrscheinlich mit einer Vitaminverunreinigung zusammen, die je nach der Art der Lezithinreinigung variieren kann.

In diesem Zusammenhang wollen wir in wenigen Worten die Versuche von Carrel über die Gewebekulturen in vitro besprechen, die in Zukunft vielleicht auch dazu beitragen können, das Vitaminproblem zu fördern. Diese Gewebekulturen können in unseren Betrachtungen als selbständige mehrzellige Organismen betrachtet werden.

Das Züchten der Gewebe in vitro.

Die meisten Versuche von Carrel sind zu einer Zeit gemacht worden, in welcher die Vitamine unbekannt oder wenig bekannt waren, sonst wäre es möglich, daß die Bedingungen für die Gewebekulturen sich noch besser gestalten ließen. Allerdings muß man eingestehen, daß Carrel die Forschungsergebnisse nahezu voraussah, indem er als Nährflüssigkeit die natürlichen Säfte des tierischen Organismus wählte. Da ich persönlich wenig praktische Kenntnisse über diese Methode besitze, bin ich nicht imstande zu urteilen, ob Carrel nicht noch bessere Resultate erzielt hätte, wenn er seine Nährflüssigkeit auf die Anwesenheit aller für die Ernährung erforderlichen Bestandteile geprüft hätte. Wegen des großen Interesses, das die experimentelle Chirurgie der Zukunft an dieser Methode noch haben kann, ist es sehr wichtig die besten Erfolge zu erzielen. Die für diese Versuche benutzten Gewebsfragmente sind aus ihrer normalen Lage herausgerissen worden und müssen nun ein unabhängiges Dasein führen. Sie brauchen deswegen alle die Nahrungsbestandteile (auch Vitamine), die die moderne Ernährungslehre als lebenswichtig bezeichnet. Carrel hat durch öftere Überimpfungen dafür gesorgt, daß die Nahrungsbestandteile nicht erschöpft werden. Daß dies ziemlich oft geschehen mußte, um ein Gewebsfragment lange Zeit am Leben zu erhalten, zeigt vielleicht schon, daß die Wachstumsbedingungen noch besser gewählt werden könnten.

Die Methode ließe sich vielleicht in dieser Gestalt noch auf einem neuen Gebiete anwenden. Wir denken uns dies speziell in Beziehung zu der Carrelschen antiseptischen Wundspülungsmethode, die während des großen Krieges ausgedehnt zur Anwendung kam. Man kann sich nämlich vorstellen, daß sich der Organismus der Verwundeten wegen Schock, Komplikationen usw. nicht in bestem Ernährungszustand befindet, und daß auch lokal in dem Wundgewebe, wegen der Störung im Blutkreislauf, nicht die günstigsten



Verhältnisse vorwalten. Es wäre aus diesen Gründen interessant, nachdem Gewebestudien die dafür am besten passende Zusammensetzung der Nährflüssigkeit ergeben haben, die gefundenen Tatsachen auf die Wundbehandlung zu übertragen. Praktisch könnte dies durch zeitweises Ersetzen der antiseptischen Flüssigkeit durch eine Nährflüssigkeit geschehen mit dem möglichen Resultat, daß das Wundgewebe lokal ernährt und die Wundheilung beschleunigt werden könnte.

Die Methode von Carrel besteht (225) in folgendem: Durch Anwendung von passenden Versuchsbedingungen ließen sich Gewebsfragmente wie auch Stückchen von Tumoren über 4 Monate lang kultivieren, wobei das Gewebe am Rande Wachstum und Ausbreitung zeigte. Das Gewebe (226) aseptisch entnommen, wird in ein Plasma mit $^1/_4$—$^2/_5$ destilliertem Wasser gelegt. Am besten eignet sich dazu das Plasma des Versuchstieres selbst oder eines homologen. Alle 3—4 Tage wird die Gewebskultur [Carrel (227), Carrel und Burrows (228)] eine bis zwei Minuten in Ringerscher Lösung gewaschen und in ein frisches Plasma übertragen. Manche Gewebskulturen lebten $4^1/_2$ Monate, nach 48 Passagen. Ein Herzfragment pulsierte noch nach 104 Tagen. In künstlichen Medien (Lockes Lösung, Agar und Bouillon) wuchsen nur embryonale Gewebe und Tumoren. In einer der späteren Arbeiten untersuchte Carrel (229) den Einfluß der Gewebsextrakte und Körpersäfte näher [vgl. auch Walton (230)] und fand, daß sie das Wachstum des Bindegewebes ganz besonders beschleunigen und zwar 3 bis 40 mal. Dies war besonders mit Embryomilzextrakten deutlich und ging mit größerer Verdünnung erheblich zurück. Dies galt nur für dieselbe Tierart; die Wirkung der Extrakte wurde durch Erhitzen auf 56° schwächer um bei 70° total zu erlöschen. Die aktive Substanz ließ sich wohl durch eine Berkefeld-, aber nicht durch eine Chamberlandkerze filtrieren. Es erscheint uns möglich, daß sich hier ein neues Gebiet für die Vitaminforschung eröffnet.

Insekten.

Wir verfügen hier über sehr interessante Studien von Jacques Loeb (231). Eine Fliegenart (Drosophila) erreichte das Larvenstadium auf einer Lösung von Rohrzucker und Salzen unter Zusatz von Filtrierpapier. Die Larven waren imstande eine kurze Zeit zu wachsen, speziell nach Zusatz von Alanin oder einem Ammoniumsalz. Die Wirkung der Bakterien auf das Substrat war allerdings in diesen ersten Versuchen nicht berücksichtigt. Fünf aufeinanderfolgende Generationen von Bananenfliegen (232) wurden auf einer Lösung von Glukose, Rohrzucker, Ammoniumtartrat, Zitronensäure, Dikaliumphosphat und Magnesiumsulfat gezüchtet. Wie Loeb selbst bemerkte, war es nicht ganz sicher, daß die Lösung keimfrei war, speziell wurde die Gegenwart einer Hefeart nicht ausgeschlossen. In diesen Versuchen waren die

Fliegen selbst nicht steril und deshalb sind von Loeb und Northrop (233) Versuche an Fliegen angestellt worden, die aus Eiern hervorgingen, die mit einer Sublimatlösung sterilisiert waren. Zwölf sterile Generationen wurden in dieser Weise gezüchtet, die vor jeder Komplikation durch Hefewachstum sorgfältig geschützt waren. Die angewandte Nährflüssigkeit bestand aus 450 g Bäckereihefe, 50 g Zitronensäure (die dazu benutzt wurde, um die Infektionsgefahr während der Entnahme der Fliegen zu vermindern) in einem Liter Wasser. In einer großen Anzahl von Versuchen überzeugten sich die Verfasser, daß auf anderen Media wie Filtrierpapier, Rohrzucker mit Zusatz von Salzen wie auch unter Zusatz von Kasein, Edestin, Eieralbumin, Milch, Gemisch von Aminosäuren, die Larven wohl eine normale Größe erlangten, aber nicht zur Metamorphose gebracht werden konnten. Sterile Fliegen, auf sterilen Bananen oder Kartoffeln gezüchtet, zeigten keine sexuelle Entwickelung. Anders verliefen die Beobachtungen mit Hefe als Substrat; hier waren offenbar alle die Substanzen vorhanden, die zum Wachstum und Entwickelung der Tiere unentbehrlich sind. Butter, Nukleinsäure, Thymus- und Schilddrüsenextrakte waren ohne Einfluß und die Autoren sind der Ansicht, daß die hier in Betracht kommenden Substanzen verschieden von denjenigen sind, die für Tauben, Ratten und andere Warmblüter von Bedeutung sind. Diese Meinung muß natürlich eine geringe Modifikation erfahren, indem vorläufig kein Grund vorliegt, zwischen Fliegen und Warmblütern zu differenzieren. Die Hefesubstanz erwies sich als hitzeresistent, war aber durch Behandlung mit kaltem oder warmen Alkohol in ihrer Wirkung abgeschwächt. Drosophila ist ein monophages Tier und die Hefe scheint eine allein ausreichende Nahrung für diese Tierart zu sein. Diese Fliegen können in jeder Nährlösung leben, die für das Hefewachstum geeignet ist. Mit diesem Organismus wird eben das Medium infiziert. Loeb und Northrop machen mit Recht darauf aufmerksam, daß bei der Betrachtung der synthetischen Fähigkeiten der höheren Tiere die Mitwirkung der Darmbakterien ebenfalls ins Auge gefaßt werden muß. Loeb und Northrop (234) und auch Northrop (235) haben durch speziell angelegte Versuchsreihen zeigen können, daß die Entwickelungsstadien der Fliege (mit Ausnahme des Puppenstadiums) zwischen 8 und 17 Tagen nach Belieben dauern können. Sie glauben, daß die drei Stadien der Metamorphose durch das Entstehen und Verschwinden von drei verschiedenen spezifischen Substanzen reguliert werden.

In einer weiteren Arbeit untersuchte Northrop (236) die Rolle der Hefe bei der Ernährung der Fliegen. Er fand, daß die Zahl der Fliegen, die auf einem gewissen Quantum Hefe zur Entwickelung gebracht werden können, durch Zusatz von Bananen, Kasein oder Zucker erhöht werden kann. Die Wachstumgeschwindigkeit auf einem Gemenge von Hefe und Bananen ist größer als auf Hefe allein. In Gemischen, die ein geringeres Hefe-

quantum enthalten, wird das Wachstum langsamer, um bei der Verdünnung 1 : 128 abnorm zu werden. Niere, Leber, Hundepankreas, Mäuseleber und Fliegenkörper selbst waren ausreichende Nahrung für die Larven, während sterilisierte Milz, Herzmuskel, Blut, Nebennieren des Hundes, Schilddrüse, nicht ausreichend waren; die Zusätze von Muskelgewebe, Testikeln, sterilisierter Thymusdrüse von Hund, Kaninchen und Kalb gestatteten zwar die Entwickelung einiger Puppen, das Wachstum ging aber nur langsam von statten und die Fliegen zeigten Zwergwuchs. Robertsons Tethelin (Lipoid aus der Hypophyse) war ebenfalls unwirksam.

Guyénot (237) hat den Vitaminen eine Rolle bei der Entwickelung der Fliegenlarven der Drosophila ampelophila zugeschrieben. Baumberger (238) untersuchte ebenfalls einige Fliegenarten und kam zu dem Ergebnis, daß Drosophila melanogaster auf fermentierenden Früchten wie auch auf Hefeprotein leben kann. Hefenukleoproteid, Zucker und ein Salzgemisch stellt eine genügende Nahrung für Larven vor. Andere Fliegenarten, wie Musca domestica, Desmotopa, Sciaria und Tyroglypha können alle auf Mikroorganismen gedeihen.

Wir ersehen aus diesem Kapitel und besonders aus den Arbeiten von Loeb, daß Fliegen zu ihrer Entwickelung der Vitamine bedürfen, und zwar scheint das B-Vitamin die wichtigste Rolle zu spielen.

Fische.

Wenn wir in der Tierreihe weiter vorwärtsschreiten, so stoßen wir auf keine Vitaminarbeiten, jedenfalls meines Wissens nach, bis wir zu den Fischen kommen, die eigentlich die einzige große Gruppe der Vertebraten darstellt, von welcher wir nichts in dieser Richtung wissen. Ich bin nur auf eine Arbeit von Morgulis (239) gestoßen, die wenigstens in einem geringen Maße zu unserem Thema in Beziehung steht. Er fütterte Ochsenherz an Fische und fand, daß es gekocht besser assimiliert wird, während der Ochsenleber keine besonderen Eigenschaften zukamen. Almy und Robinson (240) haben trockene und frische Fischnahrung miteinander auf Nährwert verglichen. Bei der letzten Diät war die Mortalität geringer und die Gewichtsvermehrung viel bedeutender als bei trockener Nahrung.

Amphibia.

Emmett und Allen (241) haben für ihre Vitaminstudien Froschlarven angewandt. Der bei diesen vorkommende Kannibalismus wirkte hindernd auf die Eindeutigkeit der Resultate. Die Larven erwiesen sich gegen größere Fettzufuhr als äußerst empfindlich und gediehen besser bei einem Nahrungsgemisch, das 5% Fett als einem, das 28% Fett enthielt. Beide Vitamine, das A- und B-, schienen nötig zu sein, doch erwies sich das Antiberiberi-Vitamin als das Wichtigere von beiden. Die Variierung der Eiweißkonzen-

tration von 10% bis 30% war von keiner besonderen Bedeutung, obwohl das optimale Wachstum in höheren Konzentrationen erhalten wurde.

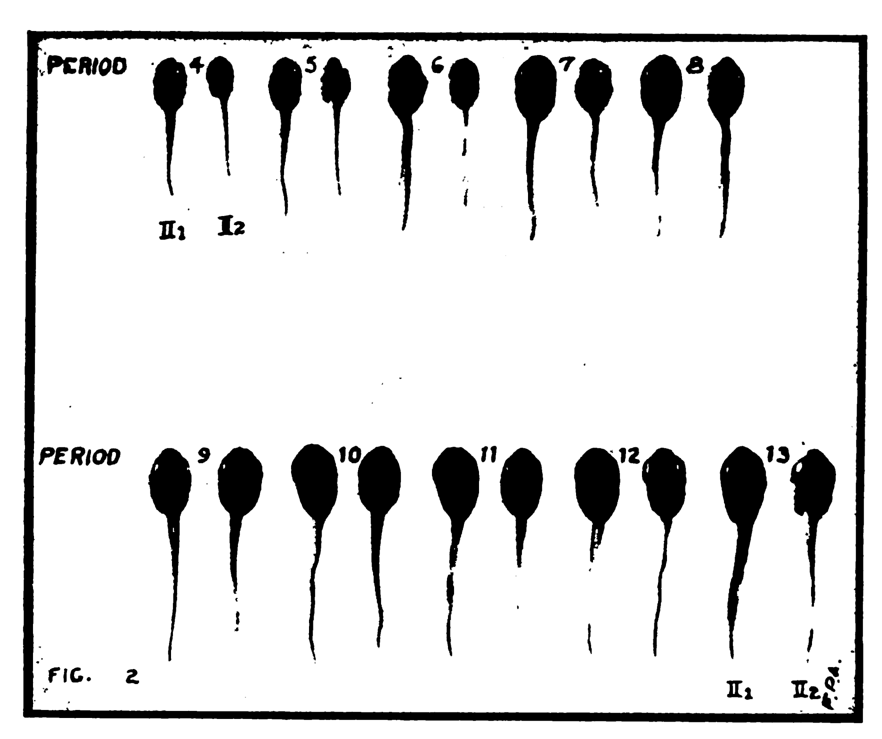


Abb. 6. Wachstum der Froschlarven nach Emmett und Allen. Diät II_1 enthielt die A- und B-Vitamine, Diät II_2 ohne B Vitamin.

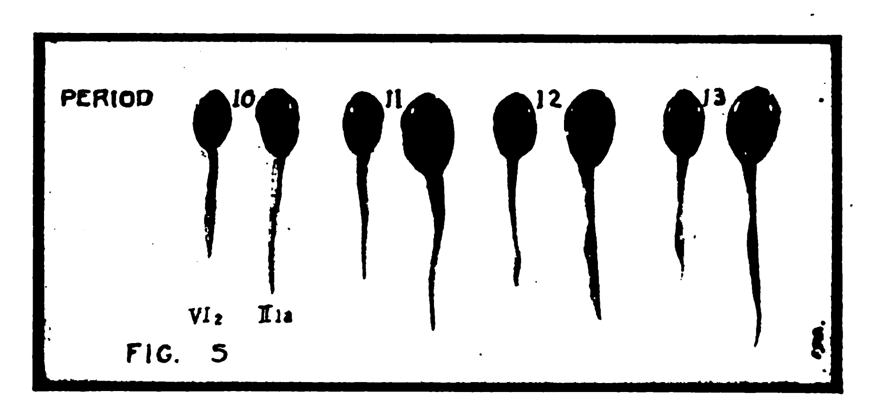


Abb. 7. Wachstum von Froschlarven nach Emmett und Allen. Diät II_{1a} enthielt Vitamine, Diät VI_2 war vitaminfrei.

Laktalbumin oder ein Gemisch von Ochsenfleisch und Hafer war dem Maisgluten überlegen, demnach erwies sich auch die Art des angewandten Eiweißes von Wichtigkeit. Das Wachstum der hinteren Extremitäten ist nach den

Angaben von Emmett, Allen und Sturtevant (242) ebenfalls von der Vitaminzufuhr abhängig. Für eine vollständige Metamorphose schien auch die Jodzufuhr von Bedeutung zu sein.

Harden und Zilva (243) untersuchten die Larven wie auch die erwachsenen Frösche. Bei Kaulquappen, die in Wasser unter Zusatz von frischem Fleisch gehalten wurden, ist eine normale Entwickelung erzielt worden, während eine experimentelle Diät, die aus 20% Kasein, 75% Stärke, 5% Salzen unter Zusatz von Butter, Hefeextrakt und Apfelsinensaft bestand, eine normale Entwickelung nicht gestattete, indem nur zwei von sechs Tieren das erwachsene Stadium erreichten. Demnach muß eine bessere experimentelle Diät aufgefunden werden. Bei erwachsenen Fröschen wurde einer Komplikation begegnet, die sich in der Entwickelung einer fungoiden Krankheit äußerte. Einige der Tiere streckten die Extremitäten vor dem Tode aus und ein Tier litt bei einer Nahrung ohne B-Vitamin an Konvulsionen. Ohne A- und B-Vitamin starben 7 Frösche innerhalb vier Monaten. Von fünf Tieren, die in ihrer Nahrung die beiden Vitamine mit oder ohne C-Vitamin erhielten, starb nur ein Tier. Von sechs Tieren mit A-Vitamin mit oder ohne C-Vitamin starben alle innerhalb 155 Tagen. Von fünf Tieren auf B- mit oder ohne C-Vitamin, überlebten vier 250 Tage.

B-Vitamin ist demnach für das Auskommen von erwachsenen Fröschen nötig, doch sind die Symptome erst nach 6 Monaten bemerkbar, während das Fehlen des C-Vitamins keinen Einfluß auf die Tiere auszuüben scheint.

Vögel.

Hühner.

Wie wir schon aus dem historischen Teil ersehen können, sind die Versuche an Hühnern zuerst von Eijkman (l. c. 50) und Grijns (l. c. 52) gemacht worden. Wir haben bereits gesehen, daß Eijkman durch Fütterung der Kost eines Beriberikrankenhauses bei Hühnern eine Krankheit entstehen sah, die er Polyneuritis gallinarum nannte. Eijkman erkannte auch bald, daß auch andere Nahrungsmittel wie Sago, Stärke usw. dieselbe Krankheit hervorrufen können.

Normale Ernährung der Hühner.

Wir wollen zuerst die normalen Nahrungsbedürfnisse der Hühner betrachten. Wer jemals versucht hat, junge Hühner im Laboratorium zu züchten, kennt die großen Schwierigkeiten, mit denen man zu kämpfen hat. Die erste Erfahrung damit habe ich selbst gemacht (244), als ich versucht habe, den Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf das Wachstum der experimentellen Tumoren zu studieren. Trotz großer Begierde das Futter zu fressen, stellten die Hühner das Wachstum ein und zeigten eine eigentümliche Er-

krankung der unteren Extremitäten; die Zehen verloren ihre Spannung und sahen seesternartig gekrümmt aus. Sehr oft kam es vor, daß die beiden Schnabelhälften nicht mehr aufeinander paßten und die Tiere allmählich an der Unfähigkeit, das Futter aufzunehmen, zugrunde gingen. Die Augen waren oft verklebt und die Hühner litten an einer Erkrankung, die langsam zur vollständigen Blindheit führte und heute wohl als Keratomalazie aufgefaßt werden kann. Eine Diätänderung genügte nicht um den Zustand zu bessern, zumal die Tiere eine abwechslungsreiche Nahrung erhielten. Es wurde auch versucht, den Tieren lebendige Regenwürmer zu verabreichen und eine Zeitlang wurden sogar die Böden der Käfige mit Gras, zusammen mit der Erde entnommen, bedeckt und dieses oft gewechselt. Wir glaubten damals, daß das Laufen der Tiere auf dem hölzernen Boden die Beine pathologisch veränderte; außerdem wurde den Hühnern in dieser Weise Gelegenheit geboten, lebendige Würmer zu erhalten. Alle diese Maßnahmen halfen aber nicht und die Tiere erkrankten an Symptomen, die ich damals als rachitisch aufgefaßt habe. Aus diesem Grunde wurde auch versucht, eine Lebertrantherapie einzuleiten. Wie die nebenstehende Abbildung bezeugt, gelang es ein junges Huhn 7 Monate bei unpoliertem Reis und Lebertran am Leben zu erhalten (Casimir Funk und A. B. Macallum 245). Das Tier war normal gebaut, wog aber nur 160 g, während ein Huhn in diesem Alter etwa 2 kg wiegen kann. Es liessen sich keine Symptome, die als rachitisch betrachtet werden konnten, nachweisen.



Gewicht 2500 g Gewicht 160 g

Abb. 8. 7 monatliche Hühner bei normaler Ernährung und mit unpoliertem Reis und Lebertran.

Das Tier besaß einen großen Schnabel und überlange Federn für seine Größe, alle sekundären sexuellen Merkmale fehlten und das Tier besaß die Stimme eines vierwöchentlichen Hühnchens. Ohne Lebertranzusatz gelang es mir nicht, die Tiere selbst ohne Wachstum über zwei Monate zu erhalten.

Bei weißem Reis starben die jungen Hühner (l. c. 244) nach etwa 2 Wochen, während es möglich war, sie über 5 Wochen mit unpoliertem Reis am Leben zu erhalten. Während die jungen Hühner bei Spratts Hühnerfutter in derselben Zeit ihr Gewicht mehr als verdoppelten, sind die Tiere bei unpoliertem Reis während 4 Wochen gar nicht gewachsen. Diese Versuche wurden an 15tägigen Tieren ausgeführt und später mit demselben Resultat wiederholt (Casimir Funk 246). Bei allen exakten Fütterungsversuchen mit Hühnern, muß man speziell im Sommer dafür sorgen, daß die Käfige mit Mußlin bedeckt werden, da sie sonst so viel Fliegen fressen, daß

die Resultate dadurch unrichtig werden können. Ich habe oft bemerkt, daß Tiere, trotz der mangelhaften Diät so lange weiter wuchsen, bis der Käfig bedeckt wurde, worauf das Wachstum prompt zum Stillstand kam.

Drummond (247)[1]) hat meine Versuche fortgeführt und sie einer scharfen Kritik unterworfen. Er fand, daß die Möglichkeit, Hühner im Laboratorium aufzuziehen, von dem Alter der angewandten Tiere abhängt. Oft, bemerkt er, wachsen die Tiere nicht, wenn sie auf einer normalen Diät gehalten werden. Diese Wachstumhemmung hat seiner Meinung nach nichts mit den Vitaminen zu tun, obwohl seine Resultate mit weißem und rotem (unpoliertem) Reis im Vergleich zu einer normalen Diät identisch mit den meinen waren. Drummond suchte ebenfalls, aber ohne Erfolg, den Zustand der Tiere durch Zufuhr von Erde, Sand und Sägespänen zu bessern. Ich habe (248) später angegeben, daß es mir gelungen ist die Mortalität der Tiere zu vermindern und auch den allgemeinen Zustand bedeutend zu verbessern, als zu der Nahrung Tierkohle zugesetzt und das Trinkwasser durch Milch ersetzt wurde.

Buckner, Nollau und Kastle (249) zeigten, daß junge Hühner bei einem Nahrungsgemisch, das arm an Lysin war, kein gutes Wachstum im Vergleich mit einer lysinreichen Nahrung aufwiesen. Zusatz von Butter war ohne Wirkung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die lysinreiche Nahrung überhaupt eine günstigere Zusammensetzung besaß. Ähnliche Ergebnisse mit Lysin wurden auch von Osborne und Mendel (250) erhalten. In einer späteren Arbeit wandten sich dieselben Verfasser (251) dem Problem der Hühnerzüchtung im Laboratorium zu. Sie geben in Übereinstimmung mit meinen Angaben und in Gegensatz zu den Resultaten von Drummond an, daß es wohl gelingt junge Hühner in Käfigen zu züchten. Bei einer Diät, die Butter als Quelle des A-Vitamins enthielt und durch Zusatz von Filtrierpapier gelang es, einige ein paar Wochen alte Tiere zur normalen Größe zu bringen. Obwohl die meisten Tiere eine Schwäche in den Beinen zeigten, glauben die obigen Verfasser, daß, sobald alle Bedingungen für das Wachstum der Hühner bekannt sind, es gelingen wird, das Huhn in ähnlicher Weise wie die Ratte, zu Wachstumversuchen anzuwenden. In diesen Versuchen wurde kein grünes Futter verabreicht und die Nahrung wurde als vollständig karotinfrei betrachtet, was von Palmer in Abrede gestellt worden ist. Hart, Halpin und Steenbock (252) sind der Meinung, daß die Krankheit der Hühner, die wir oben besprochen haben und die als „Leg weakness" bezeichnet wird, nicht als Avitaminose betrachtet werden soll. Praktische Hühnerzüchter führen die Ursache dieser Erkrankung

[1]) Nach meinem Weggang vom Londoner Cancer Hospital Research Institute im Jahre 1915 hat mein früherer Assistent J. C. Drummond eine ganze Anzahl der von mir angefangenen Arbeiten fortgeführt, ohne mich davon zu benachrichtigen und ohne in den Arbeiten zu vermerken, daß die Arbeitsideen von mir stammten.



auf Mangel an Bewegungsfreiheit und grünem Futter und auf zu viel Fressen zurück. Das ganze Krankheitsbild wird von den Verfassern als Konstipation betrachtet und sie geben zu, daß grünes Futter wegen seines Reichtums an Vitaminen und Zellulose die Konstipation erfolgreich zu beeinflussen vermag. Sie fanden jedoch, daß grünes Futter nicht nötig ist und daß dasselbe Resultat durch Verfütterung von Papier, Schmutz oder Tierkohle erlangt werden kann, allerdings müssen diese Zusätze innig mit der Nahrung vermischt werden. Diese Zusätze dienen nicht nur als Ballast, der die Konstipation verhindert, sondern sie verdünnen auch die Nahrung und machen sie besser ausnutzbar. Die Nahrung bestand in den meisten Fällen aus 25% Kasein, 38% Dextrin, 15% Butter, 5% Salzgemisch, 2% Agar und 15% getrockneter Hefe. Mit weniger Kasein, Butter, Hefe und Salzen und mehr Dextrin, einer Diät, die noch sehr günstig für das Wachstum der Ratte ist, wurde bei Hühnern kein Wachstum beobachtet. Die Versuche dauerten 3—4 Monate und es bleibt noch abzuwarten, ob diese Versuchsanordnung auch eine Wiederholung gestattet, denn nur dann können wir das Problem der synthetischen Ernährung der Hühner als gelöst betrachten. Das Papier erwies sich als die beste Ballastsubstanz, doch war Tierkohle in Mengen von 10% zugesetzt auch sehr gut.

Palmer (253) hat eine ganze Anzahl von Versuchen angestellt, um Tiere und besonders Hühner mit vollständig von Pflanzenpigmenten freien Nahrungen aufzuziehen. Diese Versuche verdienen unser besonderes Interesse wegen der Beziehungen der Pflanzenpigmente zu dem antirachitischen Vitamin, wie wir später sehen werden. Palmer fand, daß manche tierische Pigmente zu der Karotinoidgruppe gehören und im Pflanzenreich ihren Ursprung nehmen. Die Tierspezies, die ein gefärbtes Fettgewebe aufweisen, erhalten das Pigment aus dem Blute, in welcher Flüssigkeit diese Pigmente mit Leichtigkeit nachzuweisen sind. In einer Fütterungsreihe an Hühnern zeigten Palmer und Kempster (254), daß zwischen dem Gehalt an Karotinoiden in manchen Futtermitteln und dem Gehalt an A-Vitamin eine gewisse Beziehung besteht, sie konnten aber nachweisen, daß dieser Zusammenhang nur scheinbar ist und daß die Pigmente selbst keine Rolle im Stoffwechsel spielen. Sie hatten auch große Schwierigkeiten, die jungen Tiere in geschlossenem Raume aufzuziehen und ferner eine Nahrung zu finden, die frei von Pigmenten war. Zum Schluß wurde eine Nahrung gewählt, die aus weißem Mais, Kleie aus dem weißen Mais, entfärbtem Mehl, zentrifugierter Milch und Knochenmehl bestand. Die Hühner gehörten der weißen Leghornrasse an und hatten ein Anfangsgewicht von 700—750 g, die gefärbten Körperteile, wie der Schnabel und die Federkiele, waren nur sehr schwach gefärbt und die Mortalität war ziemlich hoch. Von 11 Tieren blieben nach 6 Monaten nur 5 am Leben, die das doppelte Gewicht hatten und Eier zu legen begannen. Die Eier waren nicht vollständig pigmentfrei, aber waren

äußerst schwach gefärbt. Ganz junge Tiere ließen sich bei dieser Nahrung nicht aufziehen. Ein besserer Erfolg wurde erzielt, wenn eine Filtrierpapierzulage nach dem Vorschlag von Osborne und Mendel vorgenommen wurde. Statt der von diesen Autoren angewandten Butter, die selbst nicht karotinfrei ist, wurde die davon freie Schweinsleber als Quelle des antirachitischen Vitamins angewandt. 60 Hühnchen wurden auf diese Nahrung gesetzt, bei welcher sie etwa 6 Wochen gut wuchsen, dann aber einzugehen begannen. In diesem Versuchsstadium wurde die Ferkelleber eingeschaltet, worauf sehr schnell eine Besserung eintrat. Die Tiere, die 3 Monate alt waren, zeigten normale Größe und Gewicht und erhielten im Sommer gelegentlich eine Zulage von pigmentfreien Gemüsen wie z. B. von weißen Zwiebeln. Palmer und Kempster schließen aus ihren Versuchen, daß junge Hühner ohne Karotinoide leben können, wenn sie in ihrer Nahrung genügend Vitamine besitzen. Sie glauben auch, daß der Weg zur Erkenntnis des Wesens des A-Vitamins durch die Untersuchung der Karotinoide falsch sei. Die mit karotinoidfreier Nahrung ernährten Tiere legten nach 6 Monaten Eier, doch war die Zahl der Hühner der zweiten Generation klein und die Tiere schwächlich.

Hart, Halpin und McCollum (255) und Hart, Halpin und Steenbock (256) studierten ebenfalls die Ernährungsbedingungen der Hühner. Sie wandten für ihre Versuche halberwachsene Tiere an, die mit einem Gemisch von Mais, Gluten und Kalziumkarbonat oder auch Weizen, Weizengluten und Kalziumkarbonat gefüttert wurden. Die Tiere wuchsen gut und waren imstande, befruchtete Eier zu legen. Diese Befunde stehen im scharfen Widerspruch mit den Resultaten, die an Ratten und Schweinen gewonnen worden sind und zeigen zur Genüge, daß die Nahrungserfordernisse der Hühner und mancher Säugetiere total verschieden sind. Bei Hühnern war eine Zulage aus Salzen, Kasein und Butter ohne den geringsten Einfluß, während die sog. Proteinkonzentrate günstig wirkten. Diese Resultate können auf die Wirkung höherer Eiweißkonzentration oder auch auf die Zufuhr von unbekannten Faktoren zurückgeführt werden, die in den Cerealien und Kasein fehlen und die auf die Eierproduktion günstig einwirken. Etwas verschieden verliefen die Versuche mit jüngeren Tieren (l. c. 256). Hier erwies sich Mais als eine genügende Quelle von B- und A-Vitamin, Weizen aber nicht, da die Tiere dabei nur 3 Monate am Leben erhalten werden konnten. Erst als eine Zulage von Salzen, Kasein und Butter gemacht wurde, schien die Nahrung vollständig zu sein. In ähnlicher Weise konnte Harney (257) zeigen, daß für die Eierproduktion der Nährwert von pflanzlichen Futtermitteln mit der animalischen Nahrung trotz ihres hohen Eiweißgehaltes nicht verglichen werden kann und außerdem gibt Kaupp (258) an, daß ein Zusatz von Magermilch sehr fördernd auf die Eierproduktion einwirken kann.

In Zusammenfassung der diesbezüglichen Angaben, erkennen wir die



Notwendigkeit von 2 Vitaminen, nämlich des A- und B-Vitamins für das Wachstum der jungen Hühner. Für die erwachsenen Tiere aber ist die Wichtigkeit des A-Vitamins nicht so klar bewiesen worden. Wir waren im Stande, erwachsene Tauben dauernd bei einer Nahrung zu halten, die höchstens Spuren des A-Vitamins enthielt. Die Erkennung der diesbezüglichen Tatsachen ist besonders für die richtige Beurteilung der Hühnerberiberi[1]) wichtig, einer Krankheit die meistens durch Verfütterung von weißem Reis erzeugt wird. Nun konnten McCollum und Davis (259) zeigen, daß dieser Reissorte, außer dem B-Vitamin, noch vollwertiges Eiweiß, manche Salze und A-Vitamin fehlen. Ob diese an Ratten gewonnenen Resultate ohne weiteres auf andere Tiere übertragen werden können, ist zum mindesten fraglich, doch müssen wir die Möglichkeit ins Auge fassen, daß, wenn wir mit weißem Reis gefütterte Tiere durch Zufuhr des B-Vitamins allein zu heilen versuchen, die manchmal sehr unklaren therapeutischen Resultate auch teilweise auf das Fehlen von anderen Nahrungsbestandteilen zurückgeführt werden können.

Zum Schluß wollen wir noch eine Arbeit von Houlbert (260) erwähnen, der Hühner bei weißem Reis, Weizen und Gerste hielt, die im Autoklaven erhitzt wurden, um sie vitaminarm zu machen. Zweimal wöchentlich wurde Lebertran verabreicht. Nach 40 Tagen wurde gefunden, daß die Zellteilung in den sexuellen und hämatopoetischen Organen zum Stillstand kam. Wurde dagegen nach 40 Tagen das fehlende Vitamin wieder zu der Nahrung zugesetzt, dann waren die Drüsen wieder in normaler Entwickelung begriffen. Dutcher (260a) beobachtete ebenfalls, daß vitaminarme Nahrung Hodenatrophie bei jungen Hühnern zur Folge hatte.

Hühnerberiberi.

Im Anschluß an die Versuche von Eijkman und Grijns ist die Hühnerberiberi, außer durch weißen Reis, auch durch Fütterung mit Weißbrot hervorgerufen worden (Hill und Flack 261), eine Beobachtung, die daraufhin auch von Ohler (262) und von Weill und Mouriquand (263) bestätigt worden ist. Ohler rief auch die Krankheit durch Fütterung von Hominy (Maispräparat), aber nicht von ganzem Mais hervor. Wellmann, Bass und Eustis (264) benutzten dazu, in Anlehnung an meine Versuche, Rohrzucker, Maisstärke, und Wellmann und Bass (265) auch Makaroni. Diese Arbeiten besitzen natürlich nur noch ein historisches Interesse, indem sie zeigten, daß Beriberi nicht ätiologisch an den Reiskonsum gebunden ist. Schon seit längerer Zeit wissen wir jedoch, daß jede Nahrung, die arm an B-Vitamin ist, Beriberi erzeugen kann.

---

[1]) Im Einklang mit manchen anderen auf diesem Gebiete tätigen Forschern habe ich die Bezeichnung — Polyneuritis gallinarum — fallen gelassen, da es sich, den neuen Forschungen nach, nicht um Neuritis, sondern vielleicht um eine allgemeine Erkrankung aller Organsysteme handelt. Schon seit langer Zeit gebrauche ich die Benennung „experimentelle Beriberi der Tiere".



Eine vorzügliche Darstellung der Hühnerberiberi finden wir in einer Arbeit von Vedder und Clark (266). Die ersten Symptome bei einer ausschließlichen Ernährung mit weißem Reis erscheinen nach 20—30 Tagen. Sie bestehen in einer beginnenden Paralyse der Extensoren der Beine: der Vogel sitzt oder bewegt sich auf flexierten Tarsometatarsal-Gelenken. Die Paralyse geht dann rasch auf die Flügel, Nacken und schließlich auf die gesamte Muskulatur über. Das Tier liegt dann bewegungslos auf einer Seite, eine schwere Prostration erscheint oft schon am zweiten oder dritten Tage vom Beginn der Paralyse, spätestens in einer Woche und führt in allen Fällen zum Tode. Wie wir sehen, entwickelt sich das gesamte Krankheitsbild in kurzer Zeit.

Von den einzelnen Symptomen der experimentellen Beriberi sollen die folgenden besonders hervorgehoben werden:

Cyanose. Der Kamm wird schon sehr früh blaurot und diese Erscheinung kann als Prodromalsymptom betrachtet werden.



Abb. 9. Geflügelberiberi. 1. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

Paralyse der Flügelmuskulatur gehört zu den späteren Symptomen, die Flügel hängen dann lose zu Boden.

Spastizität erscheint selten im Anfangsstadium der Krankheit, viel öfter im weiteren Verlaufe. Hierher gehört die typische Retraktion des Kopfes gegen den Rücken, seltener der spastische Gang auf den Zehenspitzen mit steifen Knien. Dysphagie gehört zu den Frühsymptomen, eingeführtes Wasser fließt wieder aus dem Schnabel heraus, beim Füttern aus der Hand verschluckt sich das Tier oft. Der Gewichtssturz ist nach Angaben von Vedder und Clark konstant und beträgt ca. 20 % des initialen Gewichtes.

Verlauf der Krankheit. Die oben genannten Autoren schildern den Verlauf der Erkrankung in folgender Weise: in akuten Fällen, mit Prostration und großem Gewichtssturz, entwickeln sich alle Symptome binnen 24 Stunden. Der Vogel liegt auf einer Seite, zeigt Dyspnoe und Zyanose und verendet nach einigen Stunden. Der zweite Typus ist mehr chronisch, in diesen Fällen sehen

wir eine Lähmung der Beine, aber guten Allgemeinzustand. Das Wesen der hier vorkommenden Paralysen wurde von Kato (266a) diskutiert. Der Appetit bleibt gut und der Gewichtsverlust ist unbedeutend, der Kamm bleibt rot; in diesem Zustand kann das Huhn bis vier Wochen leben. Nach meiner persönlichen Erfahrung ist der zweite Typus für Heilversuche nicht sehr geeignet.

Bei Segawa (267) finden wir ebenfalls zwei Beriberitypen beschrieben, eine Form, die er als eine reine Polyneuritis betrachtet und eine andere Form, die eigentlich mehr ein Hungerzustand ist und sich durch eine ausgesprochene Abneigung gegen Reis auszeichnet. In 66% aller Fälle waren beide Typen



Abb. 10. Geflügelberiberi. 1. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

kombiniert vorhanden. Nach Segawas Erfahrung blieben manche Tiere bis 219 Tage im guten Zustand, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß die Tiere Gelegenheit hatten Spuren von anderem Futter, wie z. B. Fliegen, Ungeziefer zu fressen. Er betrachtete die Erkrankung irrtümlicherweise als eine echte Polyneuritis. Eine chronisch verlaufende Form des Hühnerberiberi wurde ebenfalls von Weill und Mouriquand (267a) beschrieben. Hier aber war nur ein partieller Vitaminmangel vorhanden. Tasawa (268)

hat die Beobachtung gemacht, daß die starke Abmagerung und Hungerzustand sich durch einen Zusatz von Eigelb oder ausgekochtem Fleisch beseitigen lassen, wobei nur reine Beriberisymptome zum Vorschein kommen.

Wie wir noch später ausführlicher bei Tauben sehen werden, spielt die Ermüdung eine große Rolle bei der Entstehung der akuten Symptome. In Übereinstimmung damit hat Hulshoff Pol (269) gefunden, daß künstliche Ernährung die akuten Symptome beschleunigt und Williams und Johnston (270) fanden, daß derselbe Effekt auch durch erhöhte Temperatur und körperliche Arbeit erzielt werden kann.



Abb. 11. Geflügelberiberi. 2. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

Tauben.

Die Frage der normalen Nahrungsbedürfnisse bei Tauben scheint viel einfacher als bei Hühnern zu liegen. Da wir Tauben im Laboratorium ohne jede Schwierigkeit aufziehen können, und da diese Tiere kein Ungeziefer und Fliegen fressen, so gestalten sich die Fütterungsversuche auch viel sicherer. Junge Tauben, nachdem sie aus dem Ei kommen, werden von beiden Eltern abwechselnd künstlich ernährt, so daß es möglich ist, durch Verabreichen einer speziellen Diät an die Eltern, den Effekt derselben auf das junge Tier von Lebensanfang an zu studieren.

Wir haben selbst erwachsene Tauben über ein Jahr bei reiner Maisnahrung gehalten, wobei die Tiere nicht nur in einem vorzüglichen Gesundheitszustand waren, sondern sich auch in normaler Weise fortpflanzten[1]). Diese Tatsache kann nicht genug betont werden, daß ein vollständiger Maiskern eine genügende Nahrung für die Erhaltung und Wachstum der Tauben darstellt, was beweist, daß Mais mindestens für eine Tierspezies, die Taube, vollständig genügt. Dies ist besonders wichtig für unsere spätere Betrachtung der Ätiologie der Pellagra, die neuerdings auf die

[1]) Unter diesen waren auch Tiere vorhanden, die von Beriberi geheilt waren, was beweist, daß der Geschlechtstrieb nach der Heilung wieder normal war.



biologische Minderwertigkeit der Maisproteine zurückgeführt wird. Daß der Mais für die Taube vollwertig ist, ist auch von anderen Forschern hervorgehoben worden. Insbesondere geben Voegtlin und Myers (271) an, daß es ihnen gelungen ist, Tauben bei Mais allein mindestens 4 Monate in gutem Zustand zu erhalten. In einer anderen Versuchsreihe untersuchten dieselben Verfasser (272) die Bedingungen des Wachstums der jungen Tauben, die von den Eltern gefüttert nach 40 Tagen normale Größe erreichen, wenn die Eltern mit ganzem

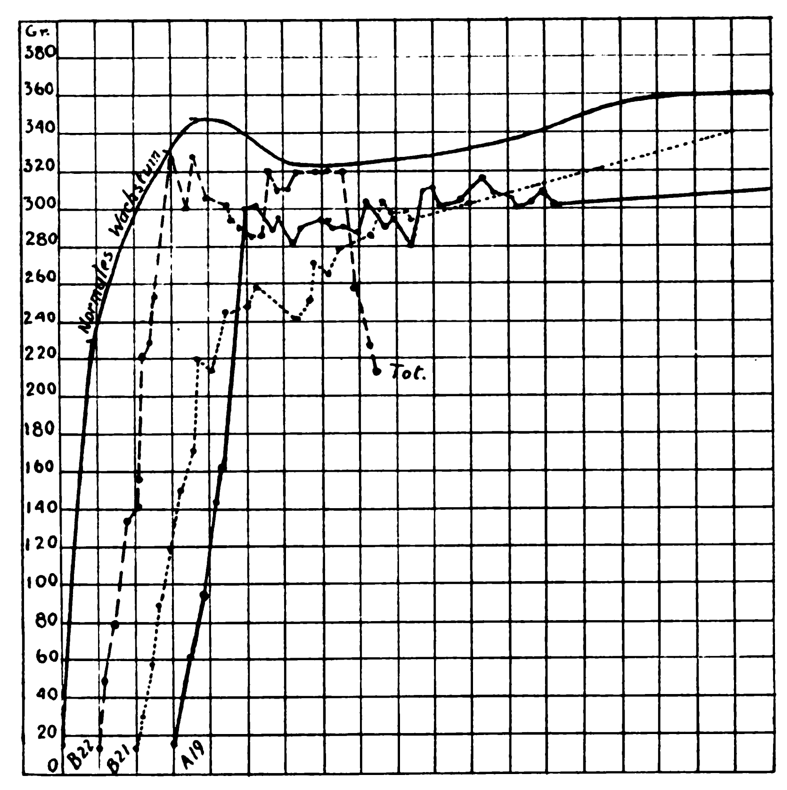


Abb. 12. Wachstum von jungen Tauben, wenn die Eltern mit Mais, Weizen und $CaCO_3$ ernährt werden. (Nach Voegtlin und Myers.)

Mais oder Weizen unter Zusatz von Kalziumsalzen gefüttert werden. Dasselbe Resultat wurde erlangt, wenn Weißbrot unter Zusatz von B-Vitamin und Kalziumsalzen sowie auch Weizenstärke, Kasein, A- und B-Vitamin und Kalziumsalzen, verfüttert wurden. Wegen des möglichen Interesses an jungen Tauben zum Studium des Wachstums wollen wir der Arbeit von Voegtlin und Myers ein Diagramm des normalen Wachstums verglichen mit dem Wachstum bei Maisnahrung, entnehmen.

Somit ist gezeigt worden, daß junge Tauben jedenfalls zweier Vitamine benötigen, nämlich des A- und B-Vitamins, wogegen sie des Skorbut-Vitamins vollständig entbehren können, womit sie sich im Gegensatz zu den meisten

Säugetieren befinden. Die Frage nach den Bedürfnissen an A-Vitamin für erwachsene Tauben haben wir schon berührt. Sollte es sich herausstellen, daß auch die erwachsenen Tauben des A-Vitamins bedürfen[1]), (was scheinbar nicht der Fall ist), so wäre es wünschenswert, die übliche Nahrung, die zur Erzeugung der experimentellen Beriberi benutzt wird, nämlich weißer Reis, so abzuändern, daß dieser Nahrung nichts außer dem B-Vitamin fehlt. Das Fehlen von A-Vitamin hinderte in meinen Versuchen nicht die Erzeugung einer typischen Beriberi (275). Wie wir schon bei dem Huhn besprochen haben, können alle diese Diätmängel immerhin das Bild der experimentellen Beriberi unnötig komplizieren. Wegen der Eiweißarmut des weißen Reises benutzen einige Forscher, unter anderen auch Dutcher (276), einen Zusatz von 3% Kasein auf das Gewicht des trockenen Reises berechnet.

Taubenberiberi.

Die zur Zeit am meisten angewandte Methode zur Erzeugung der Taubenberiberi ist, wie wir schon gesehen haben, das Füttern von weißen Reis, obwohl noch andere schon früher besprochenen Nahrungsmittel und auch Gemische von isolierten Bestandteilen dazu mit Erfolg benutzt worden sind. Unter anderen habe ich mit Cooper (277) 1911 zeigen können, daß man die Erkrankung mit reinem Zucker, Inulin, Dextrin und Stärke erzeugen kann. Die Taube ist wohl das bequemste Tier um Beriberi zu studieren. Werden die Tauben auf eine Nahrung von poliertem Reis gesetzt, so fressen sie den Reis in den ersten paar Tagen mit großer Gier. Dann aber nimmt der Appetit bedeutend ab und gelegentlich sieht man Tiere, die durch heftige Schüttelbewegungen den Reis wieder aus dem Kropf zu entleeren suchen, was ihnen auch meist gelingt. Diese Erscheinung wird noch öfter bei zwangsernährten Tieren beobachtet, wobei es allerdings vorkommt, daß die Tauben den entleerten Reis wieder auffressen. Dieser Umstand macht es schwer an Tauben Reisfütterungen quantitativer Natur durchzuführen. Man erhält den Eindruck, daß die Tiere Ekel vor Reis haben, der aber aufhört, wenn das nötige Vitamin gleichzeitig verabreicht wird. Nach einigen Tagen ist es am besten, wenn man zur Zwangsfütterung schreitet und zwar kann dies eine Person bewerkstelligen, wenn man die Taube in einen Holzkasten mit Deckel hineinsteckt; durch die Öffnung im Deckel ragt der Kopf des Tieres heraus.

[1]) Es wurden von mir Versuche angestellt (273), in welchen 2 Tauben bei einer künstlichen Nahrung 49 resp. 54 Tage am Leben erhalten wurden, wenn ihnen jede paar Tage die B-Vitaminfraktion injiziert wurde. Sie gingen schließlich an Sepsis durch die nicht sterile Vitaminlösung bedingt, ein.

Ähnliche Versuche wurden auch später von Stepp (274) ausgeführt, in welchen er eine Taube bei alkoholextrahiertem Hundekuchen und Reiskleieextrakt (Orypan) 91 Tage mit vorzüglichem Gesundheitszustand halten konnte; als zu dieser Zeit das Orypan weggelassen wurde, ging das Tier nach 37 Tagen ein. Trotz der Orypanbehandlung jedoch konnte das Tier während dieser Zeit nicht gut fliegen und das Gewicht des Tieres war verringert.



Der Schnabel wird geöffnet und mit Hilfe eines kleinen Metalltrichters, der tubenförmig geformt und mit stumpfen Kanten versehen ist, um das Tier nicht zu verletzen, wird die gewogene Menge Reises mit Hilfe eines Glasstabes gestopft. Eine andere von uns gebrauchte Methode war, die Nahrung in Pillen zu formen und in dieser Weise zu verabreichen. Zu Fütterungszwecken werden am besten große und kräftige Männchen von 300—350 g Gewicht benutzt; die Menge des Reises, die vertragen wird, beläuft sich auf 20—30 g pro Tag, die in 3 Portionen verabreicht wird. Kommt es vor, daß der Kropf vollgestopft ist, so muß man mit weiterer Fütterung abwarten, bis dieser wieder leer wird, eventuell läßt sich durch vorsichtige Massage der Reis darin lockern. Über den Einfluß der verfütterten Menge kommen wir bei der Physiologie der Vitamine zu sprechen. Nach einigen Tagen läßt sich eine tiefgehende Änderung bei den Tieren bemerken. Von der ursprünglichen großen Kampflust, die speziell dann auftritt, wenn mehrere Tiere zusammen gehalten werden, bleibt wenig übrig. Auch lassen sich sexuelle Erscheinungen wie das Tanzen der Männchen um das Weibchen nicht mehr bemerken und die Tiere sitzen schläfrig und apathisch auf den Holzstangen. Sie zeigen immer größere Mühe auf die Holzstangen zu fliegen und ein paar Tage später sitzen einige Tiere dauernd auf dem Boden des Käfigs und kümmern sich nicht darum, daß die höher sitzenden Tiere sie mit dem Kot verunreinigen. Der Kot, der normal von einer halbfesten Konsistenz und weißlicher Farbe ist, wird schleimig-wasserhell oder von gelblicher Farbe, die Tiere zeigen keine Neigung sich davon zu reinigen. Werden die Tiere der Selbstfütterung überlassen, so geht meistens die Freßlust gänzlich zurück und der Zustand der Tiere ist Halbhunger. Bei etwa 30% dieser letzten Tiere entwickeln sich doch typische Beriberisymptome, während der übrige Teil unter allgemeinen Schwächeerscheinungen allmählich zugrunde geht. Von den künstlich ernährten Tieren zeigt ein größerer Prozentsatz die typischen Krankheitserscheinungen und zwar nach einer Zeitperiode, die großen Schwankungen unterworfen ist. Man kann aber sagen, daß die Mehrzahl der Tiere nach etwa 10 bis 30 Tagen der Erkrankung anheimfällt und zwar merkt man, daß meistens die Tiere im Abstand von einigen Tagen erkranken, was den falschen Eindruck einer Epidemie erzeugt. Bei den einzelnen Tieren sehen wir sich einige Krankheitstypen entwickeln, die in beigelegten Bildern illustriert sind und die wenigstens äußerlich eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei Menschen beschriebenen Beriberiformen haben. Diese Analogie mag wohl trügerisch sein und die unten beschriebenen Typen hängen vielleicht nur mit dem Ernährungszustand und der Dauer der Reisfütterung zusammen.

Bei einem Typus, den ich als akut bezeichnen möchte, bemerkt man, daß die Gehfähigkeit vermindert ist. Wird das Tier erschreckt, so läuft es eine Strecke ohne Schwierigkeit, doch wenn die Ermüdung kommt, so behilft sich das Tier beim Laufen der Flügel und sitzt bewegungslos, wenn es sich selbst



überlassen ist; der Herzschlag ist heftig und man bekommt den Eindruck einer Überanstrengung. Versuche zu fliegen kommen nur selten zur Beobachtung. Das nächste Symptom ist, daß das Tier unkohärente Bewegungen mit dem



Abb. 13. Spastische Form der Taubenberiberi.

Kopfe ausführt. Schwingt man das Tier einige Male schnell in der Luft, so läßt sich in vielen Fällen aus der latenten Form die akute Form provozieren. Diese Erscheinung tritt ganz plötzlich auf, der Kopf wird durch eine

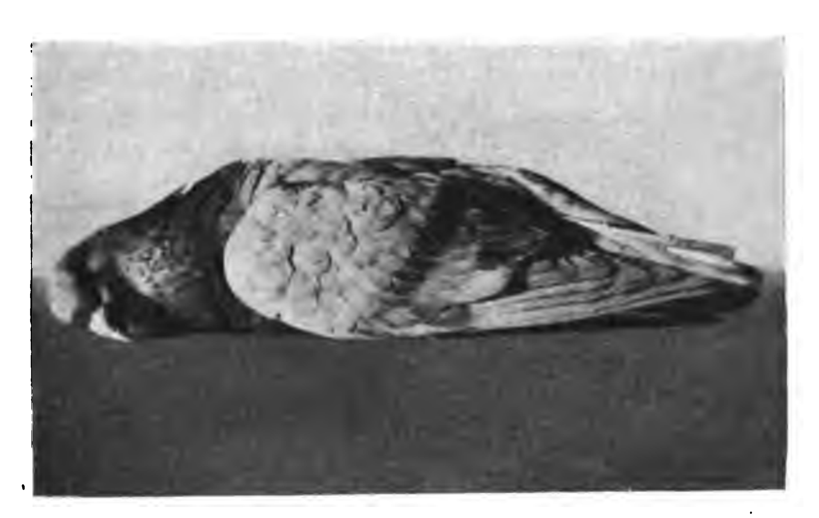


Abb. 14. Atrophische Form.

Kontraktur der Halsmuskel gegen den Rücken gedrückt, die Beine an den Bauch herangezogen, das Tier rollt wie eine Kugel über den Kopf; dieses Rollen kann unter Umständen in gewissen Zeitabständen stundenlang fort-

dauern, wenn das Tier nicht gefesselt wird. In diesem Stadium bleibt das Tier nicht lange am Leben. Es tritt im Laufe eines Tages eine Störung der Atmung auf, das Tier reißt den Schnabel weit auf, offenbar kämpft es gegen



Abb. 15. Paralytische Form.

Erstickung und schließlich verendet es, indem sich die Kontrakturen lösen. Der Tod tritt nach 12—24 Stunden nach dem Beginn der Symptome ein.



Abb. 16. Spastisch-paralytische Form.

Der zweite Typus, der chronische (Abb. 14—15), verläuft wie folgt. Das Tier wird im Käfig nach etwa zwei Wochen sitzend aufgefunden. Es bewegt sich nur ungern, trotzdem es sich am Anfang dieses Zustandes noch sehr gut aufzurichten vermag. Nach einigen Tagen verliert es auch diese

Fähigkeit und sitzt bewegungslos auf einem Fleck. Nur selten geht diese Form in die spastische über. Gewöhnlich lebt das Tier noch einige Wochen und verendet an derselben Stelle ohne sich zu rühren. Diese Fälle sind für Heilungsversuche nicht brauchbar. Zu solchen Zwecken müssen stets die Tiere der ersten Kategorie zur Anwendung kommen.

Die Tiere der ersten Kategorie zeigen auch verschiedene Typen. Bei manchen bleibt der spastische Zustand konstant bis zum Tode, bei anderen löst sich der spastische Zustand in kurzen Intervallen, um verstärkt wiederzukehren.

Eine weitere Erscheinung, die den beiden Krankheitsformen bei Tauben gemeinsam ist, ist der Gewichtssturz. Dieser ist um so geringer, je eher die Krankheitssymptome in Erscheinung treten. Der Gewichtssturz, der etwa 20—25% des ursprünglichen Gewichts beträgt, kommt nach meiner Erfahrung bei reisgefütterten Tieren (Abb. 17) immer vor.

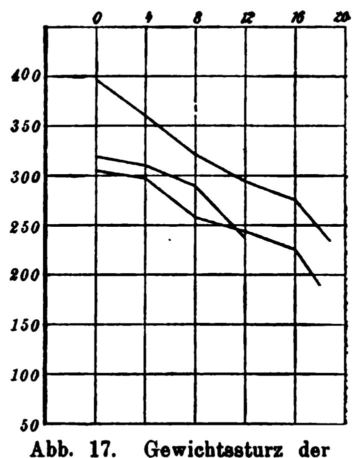


Abb. 17. Gewichtssturz der reisgefütterten Tauben.

Der Gewichtssturz tritt ein, gleich ob das Tier gefüttert wird oder nicht. Anderslautende Angaben beruhen wohl darauf, daß die Tauben, höchstwahrscheinlich infolge der Lähmung der Kropfmuskulatur, denselben nicht zu entleeren vermögen. Bei der Sektion findet man den Kropf prall mit Reis gefüllt, und wird dieser gewogen, so beträgt sein Gewicht bis 100 g, die sonst als Körpergewicht in Berechnung kommen würden. Die Arbeiten, die den Einfluß verschiedener Zusätze auf das Körpergewicht studierten, sind aus diesem Grunde nicht einwandsfrei. Es kann nicht genug hervorgehoben werden, daß bei der experimentellen Beriberi, bei strikt durchgeführter Diät, ohne jeden Zweifel bei 100% aller Fälle der Tod eintritt. Theiler, Green und Viljoen (278) haben allerdings beobachtet, daß hungernde Tauben allein bei Wasser eine spontane Heilung der Beriberisymptome zeigen können. Diese Erscheinung wird durch Mobilisierung des in den Geweben des Tieres vorhandenen Vitamins erklärt. Die Gewebe schmelzen beim Hungern schneller ein und dadurch kann plötzlich ein größerer Vitaminvorrat dem Tiere zur Verfügung gestellt werden. Bei weiterer Reisfütterung muß der Tod natürlich doch herbeigeführt werden. Die Frage der Unterernährung bei der Taubenberiberi ist auch von Lumière (279) behandelt worden.

Außer Hühnern und Tauben ist Beriberi auch bei anderen Vogelarten beschrieben worden, was manchmal auch von ökonomischer Bedeutung sein könnte. So hat z. B. Merklen (280) eine Krankheit bei 3—4 Wochen alten Enten beschrieben, die sich in Krämpfen, Paralysen in den Beinen und

Hungersymptomen äußerte, und die durch Ersetzen der Nahrung durch eine abwechslungsreichere schnell zurückgingen. Es handelte sich hier vielleicht um Beriberi. Die bei anderen Vögeln beschriebenen Beriberierscheinungen werden wir in einer Tabelle kurz zusammenfassen.

Tierart	Name des Beobachters	Tierart	Name des Beobachters
Enten	Eijkman (l. c. 48)	Jushimatsu . .	Toyama (283)
	Külz (281)	Papageien . . .	Fink (284)
Gänse	Eijkman (l. c. 48)	Reisvogel . . .	Ottow (518)
Sperling	Fujitani (282)	Munia maja . .	Jansen (284a)
Wachtel	Toyama (283)		

Pathologische Anatomie und chemische Pathologie der Geflügel-Beriberi.

Anatomopathologie. Bis vor kurzem war man allgemein der Meinung, daß bei der Geflügelberiberi die Erscheinungen von seiten des zentralen Nervensystems im Vordergrunde stehen. Die neuen Arbeiten zeigen dagegen, daß als Resultate des Mangels an B-Vitamin viele, wenn nicht alle Organe leiden und aus diesem Grunde läßt sich die Krankheit nicht als Polyneuritis bezeichnen. Trotz vieler Mühe ist es noch nicht gelungen das Organ oder das Gewebe herauszufinden, das primär die Erkrankung auslöst. Damit hängt auch zusammen, daß wir über die Physiologie und Bedeutung der Vitamine noch so wenig unterrichtet sind.

Nervensystem. Wir wollen unsere Besprechung mit dem Nervensystem anfangen, da wir am längsten darüber unterrichtet sind. Sehr gute Angaben darüber finden wir in der schon zitierten Arbeit von Vedder und Clark (l. c. 266) und in neuerer Zeit bei Onari Kimura (285). Wir ersehen aus diesen Arbeiten, daß nicht alle Nerven in demselben Maße eine pathologische Veränderung erfahren, so ist z. B. der Vagus degeneriert, aber nicht hochgradig. Nach der Meinung von Kimura ist Beriberi eine allgemeine Erkrankung des Nervensystems und dies war auch unsere Meinung. Wir glauben noch jetzt, daß alle bei der Beriberi auftretenden pathologischen Veränderungen, so mannigfacher Natur sie auch sind, am besten als zentralen Ursprungs angesehen werden können, indem sie alle als atrophische Veränderungen betrachtet werden können. Natürlich geben wir zu, daß noch eine andere Interpretation gefunden werden kann.

Die Nerven der unteren Extremitäten werden relativ mehr angegriffen wie die der oberen. Insbesondere gilt dies für den N. ischiadicus und peronäus, die eine fettige Degeneration zeigen auch in Fällen, wo keine sichtbaren Lähmungen vorhanden waren. Diese Veränderungen treten schon nach 7 Tagen der Reisfütterung ein. Die Zahl der degenerierten Fasern steht jedoch in keinem Verhältnis zu der Schwere der Lähmungen. Fälle mit leichten klinischen



Symptomen zeigen oft eine enorme Degeneration, während schwere Fälle oft nur 4—10% von degenerierten Fasern zeigen. In der Regel werden 10—15% sämtlicher Fasern verändert gefunden. Schnyder (286) findet im Gegensatz dazu nur wenig Degeneration bei Vögeln und glaubt wegen des heilenden Einflußes des Vitamins, daß die Paresen nicht Folge der degenerativen Erscheinungen im Gehirn sein können. Wir haben schon mehrmals betont, daß wenn man ein Tier einige Tage nach der Heilung mit Vitamin tötet und die Nerven histologisch untersucht, die degenerierten Fasern immer noch nachweisbar sind und noch lange Zeit so bestehen, in welcher Zeit die normalen Fasern scheinbar die Funktion der erkrankten übernehmen.


Abb. 18. Fettige Degeneration des N. ischiadicus eines an Polyneuritis erkrankten Huhnes.

Die Nerven, histologisch untersucht, ergeben das folgende Bild. Nach Kimura ist das erste Zeichen der Degeneration im Achsenzylinder selbst vorzufinden, während die früher herrschende Meinung war, daß zuerst die Markscheiden der Degeneration anheimfallen; die Myelinscheide kann, seiner Meinung nach, vorläufig noch intakt bleiben. Sobald aber diese degeneriert ist, läßt sich der Achsenzylinder nicht mehr differenzieren. Die Myelinfragmente werden daraufhin in situ durch die Zellen der Schwannschen Scheide resorbiert Enthält eine degenerierte Myelinscheide einen Achsenzylinder, so handelt es sich um einen regenerierten Achsenzylinder aus dem bandartigem Protoplasma. Der neue Zylinder ist glatt und zart und erinnert an die Bilder, die man nach einem Trauma sieht.

Dieselben Veränderungen sieht man auch in den dorsalen und ventralen Nervenwurzeln sowie in sämtlichen Strängen des dorsalen Rückenmarks. Ferner sind Veränderungen in den Zellen der Vorder- und Hinterhörner des lumbosakralen Rückenmarks nachgewiesen, hier sind die tigroiden Körper unsichtbar und die färbbare Substanz (Nißls Methode) ist oberhalb des Achsenzylinders angesammelt. In manchen Fällen sind die Kerne schwach gefärbt. Ähnliche pathologische Nervenstudien sind auch von Weill und Mouriquand (287), Kato und Shizume (288) und Paguchi (289) mitgeteilt worden.

Die Muskeln. Man findet sie atrophiert und fettig degeneriert, aber die Veränderungen gehen nach Rückkehr zur normalen Ernährung schnell zurück.

Das Herz. Ist in den meisten Fällen unverändert, nur selten werden Ödeme, Pigmentation und Spuren parenchymatöser Degeneration gefunden. Hypertrophie des rechten Herzens wie bei der menschlichen Beriberi kommt beim Huhn nicht vor. Dagegen haben wir Hydroperikardium bei Tauben schon selbst gesehen. Die Ödeme führt McCarrison (290) auf Vergrößerung der Nebennieren zurück.

Endokrine Drüsen. Die ersten Untersuchungen darüber wurden vom Verfasser und Douglas (291) gemacht. Die Befunde an Tauben ergaben, daß die Thymusdrüse vollständig verschwindet, was auch von R. R. Williams und Crowell (292) bestätigt worden ist; das Verhalten dieser Drüse bei Vögeln ist daraufhin von McCarrison (293) näher untersucht worden. Von Funk und Douglas sind außerdem die Hypophysis, Nebennieren, Ovarien, Testikeln, Nieren, Leber, Pankreas und Milz histologisch untersucht worden. In allen diesen Organen wurden sehr ausgesprochene Degenerationszeichen aufgefunden. Das Studium der Schilddrüse bei Beriberitauben ist noch ausführlicher durch Douglas (294) geschehen, der auf die großen Variationen und auf die Tendenz des Kolloidschwundes aufmerksam machte. McCarrison (295) studierte ebenfalls die Wirkung von vitaminarmer Nahrung auf die Schilddrüse und fand, daß sich dadurch die Größe wie auch das Gewicht der Drüse verringern. Das Studium der Drüsen mit innerer Sekretion bei der Taubenberiberi ist daraufhin von McCarrison (296) aufgenommen worden, der im wesentlichen die Ergebnisse von Funk und Douglas bestätigte, nämlich, daß die Organe in der folgenden Reihenfolge atrophieren: Thymus, Testikeln, Milz, Ovarien, Pankreas, Herz, Leber, Nieren, Magen, Schilddrüse und Gehirn. McCarrison hat dabei eine sehr interessante und wichtige Beobachtung gemacht, nämlich daß die Nebennieren sehr oft hypertrophieren[1]) und daß diese Hyperthrophie mit dem Eintreten von Ödemen kausal zusammenhängt (l. c. 290). Er glaubt, daß sich im unpolierten Reis, Butter (speziell in der Butter, wie später berichtet wird) und Zwiebeln eine Substanz vorfindet, die vor Ödemen schützt und vielleicht als A-Vitamin betrachtet werden kann.

McCarrison fand auch, daß das Gehirn, Nebennieren und die Hypophyse im allgemeinen sehr empfindlich gegen Vitaminmangel sind. Die sexuellen Organe zeigen bei den Männchen ein Verschwinden der Spermatogenesis mit darauffolgender Sterilität, bei Weibchen einen Zustand, der der Amenorrhea analog ist. Dies steht im Widerspruch damit, daß wir bei von Beriberi geheilten Tauben Paarung und eine vollkommen normale Nachkommenschaft erhalten haben. Es ist jedoch möglich, daß in diesen Fällen eine Regeneration zustande kam.

McCarrison hat in seinen sehr lehrreichen Studien auch die Muskeln untersucht und sie hochatrophisch befunden, das Zentralnervensystem dagegen

[1]) Diese Beobachtung ist leider der pathologischen Abteilung, die sich mit diesem Teil der Arbeit befaßte, in der Arbeit von Funk und Douglas (l. c. 291) vollständig entgangen.



nur wenig atrophiert; die auftretenden paralytischen Symptome führt er vorwiegend auf die Verschlechterung der funktionellen Tätigkeit der Nervenzellen zurück. Er glaubt wegen der bemerkenswerten Atrophie der Thymus, Testikeln, Ovarien und Milz als Folge des Vitaminmangels, die viel bedeutender ist als die Atrophie der anderen Organe, daß die genannten Organe hauptsächlich dazu berufen sind, in der Not den Organismus mit Vitamin zu versorgen. Wenn auch dieser Vorrat erschöpft ist, kommen die Knochen an die Reihe, in welchen das Mark einen besonderen Verlust erleidet. Die Erythrocyten werden ebenfalls um 25% vermindert. Schließlich betrachtet McCarrison das ganze Bild der Beriberi als Syndrom, das 1. aus einer chronischen Inanition, 2. aus einer pathologischen Änderung der Organe der Verdauung und Assimilation, 3. aus einem abnormen Funktionieren der Drüsen der inneren Sekretion, insbesondere der Nebennieren und 4. aus schlechter Ernährung des Zentralnervensystems besteht. Zu allen diesen Faktoren gesellt sich noch eine verminderte Resistenz gegen das Eindringen der Mikroorganismen. Dieser letzte Umstand bestimmte McCarrison (297) irrtümlicherweise zuerst, das ganze Bild der Beriberierkrankung als eine Infektion aufzufassen, doch ist er von diesem Standpunkt schon lange abgekommen. Die Histopathologie der Taubenberiberi ist von McCarrison (298) in einer besonderen Arbeit beschrieben worden.

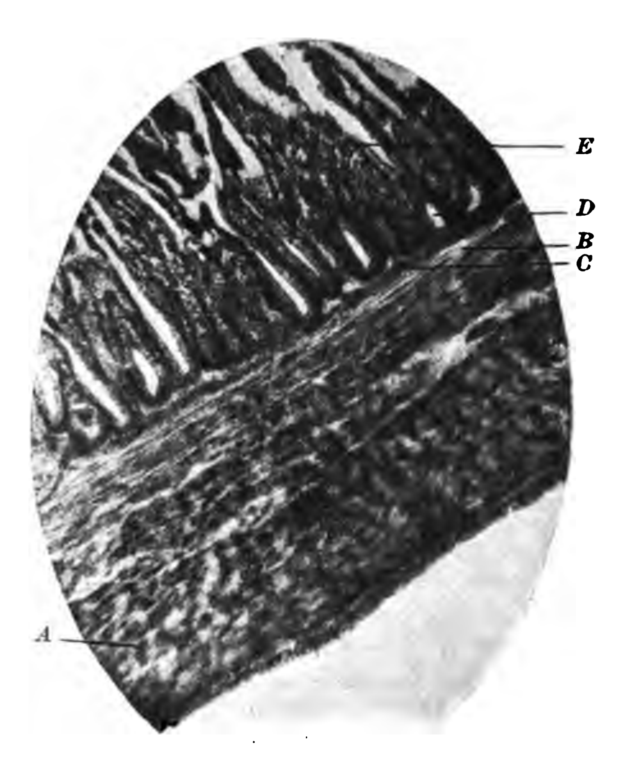


Abb. 19. Oberer Darmabschnitt einer gesunden Taube. (Nach McCarrison).

Veränderungen im Magendarmkanal. Die Untersuchungen, die von McCarrison (299) an 153 Tauben gemacht worden sind, haben die folgenden interessanten Resultate ergeben. Die obere Portion des Darmes, die sich in der Region des Pankreas befindet und die muskulös ist, ist am schwersten betroffen. Die Atrophie geht so weit, daß die Wände fast durchsichtig werden, besonders wenn der weiße Reis lange Zeit verabreicht wird. Der Darm zeigt hier eine deutliche Hyper-

ämie, Ekchymosen sind nicht selten und mikroskopische Blutungen kommen fast immer zur Beobachtung. Mikroskopisch betrachtet kommt es zu einem partiellen Schwund des Epitheliums. Das Myenteron ist so schwer atrophiert, daß seine motorischen Funktionen darunter leiden. Ferner wurde Degeneration im mesenterischen Plexus von Auerbach beschrieben, die die Funktion der Darmnerven erschwert. Die Villi (Darmzotten) verschwinden und man findet eine Atrophie und Entzündung der Mukosa mit einer Atrophie des lymphoiden Gewebes. Dieser letztere Umstand ist speziell verantwortlich für die verminderte Infektionsresistenz. Die schwere Darminfektion ist nach McCarrisons (300) Meinung die Hauptursache dafür, daß manche Tiere durch Vitaminzufuhr nicht mehr gerettet werden können. Tauben, die bei autoklaviertem Reis, Butter und Zwiebeln gehalten wurden, entwickeln dasselbe pathologische Bild mit dem Unterschied, daß die Veränderungen nicht so weit fortgeschritten sind. Nach dem Ausschalten der Butter konnte gezeigt werden, daß den Zwiebeln die Eigenschaft zukommt, den Darmkanal vor degenerativen Zeichen zu schützen. Durch Zufuhr von vitaminhaltigen Erbsen konnten die Tauben geheilt werden, während das pathologische Darmbild immer noch bestehen blieb. Die Heilung ist, seiner Ansicht nach so schnell, daß von einer Vitaminverdauung nicht die Rede sein kann; der therapeutische Effekt kann in seiner Schnelligkeit nur mit dem plötzlichen Auftreten des Wachstumsimpetus im keimendem Samen verglichen werden.



Abb. 20. Oberer Darmabschnitt einer beriberikranken Taube. Dünne Muscularis, intensive Atrophie und Nekrose der Mukosa. (Nach McCarrison.)

Chemische Pathologie. Die Untersuchungen chemischer Art sind noch nicht zahlreich. Schaumann (l. c. 2) untersuchte die Gehirne von Beriberitauben und fand, daß darin der Phosphorgehalt nicht vermindert war. Zum Unterschied dazu fand ich (301), daß der Stickstoff- und Phosphorgehalt dieser Gehirne bedeutend gegen den normalen Gehalt zurückgeht,

und zwar fand ich im Mittel für normale Tauben: 9,77 % N und 1,84 % P, für Beriberitauben 9,31 % N und 1,53 % P. Meine Resultate wurden von Wieland (302) und von Mathilde Koch und Voegtlin (303) bestätigt, obwohl es nicht sicher ist, wie weit an diesen Erscheinungen das einfache Hungern schuld ist.

Ferner ist von Casimir Funk und v. Schönborn (304) gezeigt worden, daß bei der Taubenberiberi der Blutzuckergehalt bedeutend ansteigt und das Glykogen in der Leber bedeutend erniedrigt oder fast zum Verschwinden gebracht wird. Wir wären sehr dazu geneigt, diese Tatsache mit der Beobachtung von McCarrison über die Hypertrophie der Nebennieren in kausalen Zusammenhang zu bringen.

Hier muß auch erwähnt werden, daß Fuji (305) bei Beriberihühnern den Diastasegehalt des Blutes vermindert gefunden hat, der jedoch nach der Vitaminmedikation sich wieder dem normalen Werte näherte. Analoge Befunde wurden von Findlay (305a) für die Glyoxylase an der Leber der beriberikranken Tauben erhoben.

Säugetiere.

Schon im Jahre 1913 haben wir (306) hervorgehoben, daß sich bei gewissen Tieren keine Beriberi entwickelt, wenn sie auf eine Diät von weißem Reis gesetzt werden und wir suchten diese Tatsache dadurch zu erklären, daß diese Erscheinung mit der Art des der Spezies spezifischen Purinstoffwechsels zusammenhänge. Wir haben darauf die Säugetiere in grober Weise in zwei Reihen geteilt, solche die als Endprodukt des Purinstoffwechsels Harnsäure und solche die Allantoin ausscheiden. Der ersten Reihe wäre der Mensch (und die Vögel) zuzuzählen, die an echter Beriberi erkranken, der zweiten Reihe die Ratte, Hund[1]), Affe, die an Skorbut erkranken, während die Schweine mit ihrem eigentümlichen Purinstoffwechsel eine Mittelstufe annahmen. Ob diese Annahme noch jetzt aufrechterhalten werden kann, erscheint nicht sicher, denn erstens ist eine Art von Beriberi auch bei Hunden und Ratten beschrieben worden, zweitens verfügen wir neuerdings über eine andere Erklärung der oben geschilderten Beobachtungen. Jedenfalls möchten wir die Frage für weitere Untersuchungen offen lassen, insbesondere da die Beriberi bei gewissen Tieren nicht mit Sicherheit bewiesen ist und mit anderen pathologischen Zuständen verwechselt werden kann. Die Kriteria für die Erkennung der Beriberi, wie die fettige Degeneration der Nerven, sind durchaus keine für Beriberi spezifische Erscheinungen. Jedenfalls habe ich selbst Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen lange Zeit mit weißem Reis gefüttert ohne daß eine Spur von beriberiähnlichen Symptomen

[1]) In diesem Zusammenhange wäre es interessant zu untersuchen, ob die Hunde der dalmatischen Rasse, die nach S. R. Benedict (307) hauptsächlich Harnsäure statt Allantoin ausscheiden und auch die anthropoiden Affen, die nach Hunter und Ward (308) sich wie die Menschen in ihrem Purinstoffwechsel verhalten, in anderer Weise auf den Mangel des B-Vitamins reagieren.



zum Vorschein kam. Die andere Erklärung des verschiedenen Verhaltens gewisser Tiere gegenüber der Diät von weißem Reis, finden wir in der noch unbekannten Rolle der bakteriellen Darmflora, von deren Bedeutung wir schon (S. 57) in dem Kapitel „das Leben ohne Bakterien" gesprochen haben. Wir kommen nun zur Betrachtung der Bedeutung der Vitamine bei verschiedenen Säugetieren.

Ratten.

Die Ratte ist in den letzten 10 Jahren im grossen Umfange als Experimentiertier für die Lösung von Ernährungsproblemen und auch zu Vitaminstudien herangezogen worden. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß sich Ratten leicht züchten lassen, nicht viel Nahrung aufnehmen und nicht wählerisch in ihrem Geschmack sind. Der Umstand, daß eine größere Anzahl von diesen Tieren gleichzeitig für einen Versuch verwandt werden kann, macht die Versuchsresultate viel sicherer. Da die Nahrung für die meisten Ernährungsprobleme in der Regel besonders bereitet werden muß, ist das geringe Nahrungsquantum, das die Tiere verzehren, von praktischer Bedeutung. Die Ratten leben etwa 3 Jahre und erreichen die sexuelle Reife sehr früh. Die Schwangerschaft dauert 3 Wochen und die Tiere haben eine zahlreiche Nachkommenschaft; die Zahl der Jungen schwankt je nach dem Alter der Eltern und deren Ernährungszustand und beträgt zwischen 6 und 12. Die jungen Ratten beginnen nach 3—4 Wochen die Nahrung selbständig aufzunehmen und können, wenn sie das Gewicht von 30 g erreicht haben eventuell zu Fütterungsversuchen verwandt werden, obwohl es sich empfiehlt zu warten, bis sie das Gewicht von 40—60 g erreicht haben. Von verschiedenen Forschern, unter anderen von McCollum, Simmonds und Pitz (309) ist hingewiesen worden, daß Unzulänglichkeiten der Diät sich in einer mangelhaften Milchsekretion der Mutter oder sogar in einem schlechten Gesundheitszustand der Jungen offenbaren können, obwohl bei den Eltern selbst keine Zeichen davon zu sehen sind. Es ist deswegen empfehlenswert, wenn man sich ein Urteil über den Nährwert einer bestimmten Diät bilden will, die Fütterungsversuche mit demselben Material auch auf die nächsten Generationen auszudehnen. Zu solchen Zwecken ist natürlich die Ratte ganz vorzüglich geeignet. Wir können in dieser Tierreihe in kurzer Zeit nicht nur die Wirkung der Diät auf die Eltern selbst studieren, sondern wir sind imstande, unsere Beobachtungen auf das Zeugungsvermögen, die Zahl der lebenden Jungen und die Stillfähigkeit der Mütter auszudehnen. Solche Versuche slnd tatsächlich in großem Maßstabe ausgeführt worden und wir wollen hier auf die Arbeiten von Hartwell (309a), Sherman, Rouse, Allen und Woods (309b) und schließlich Reynolds und Macomber (309c) kurz hinweisen. Nach meiner Erfahrung ist es nicht ratsam die Ratten für die Versuche zu kaufen, sondern es empfiehlt sich sie im Laboratorium zu züchten. Man hat in dieser Weise den Vorteil, die Vorfahren der in Gebrauch kommenden Tieren zu kennen. Erhält man einen Wurf,

so hat man manchmal Schwierigkeiten zwischen Männchen und Weibchen zu unterscheiden. Wir verfügen hier über eine Methode, die von Jackson (310) beschrieben worden ist und die uns über diese Schwierigkeit hinweghilft. Bei Versuchen mit Ratten ist es auch wichtig einen Käfig zu besitzen, dessen Anordnung es gestattet, die verzehrte Futtermenge genau zu kontrollieren. Die Ratten haben die Tendenz das Futter zu verstreuen. Diese Schwierigkeit kann umgangen werden, wenn man einen Käfig benutzt, der von meinem früheren Mitarbeiter A. B. Macallum (311) genau beschrieben worden ist. Der Käfig ist mit Trichtern ausgestattet, die man der Größe der benutzten Tiere anpaßt und welche es nicht erlauben, daß das Tier die Pfoten in die Futterpfanne hineinstreckt. Der Käfig ist für zwei Ratten berechnet und gestattet auch den Harn von den Exkrementen zu trennen, wenn man genaue Stoffwechselversuche anstellen will[1]). Das Nähere ersieht man aus der nebenstehenden Abbildung.



Abb. 21. Rattenkäfig nach Macallum. 6. Wassernapf. 7. Erlenmeyer zum Harnauffangen. 8. Einrichtung zur getrennten Aufnahme von Harn und Fäzes (der Harn fließt an der Außenseite der Kugel in den Erlenmeyer, während die Exkremente in einen Becher fallen). 9. Futternäpfe verschiedener Größe. 10. Trichter verschiedener Größe, sich dem Alter der Ratten anpassend, wodurch das Zerstreuen der Nahrung unmöglich gemacht wird.

Was die Futterbereitung anbetrifft, so muß man viel Sorgfalt dabei anwenden. Vor allen Dingen ist es nötig, daß die Basalnahrung vitaminfrei sei. Dieser Umstand ist in den älteren Arbeiten nicht genug berücksichtigt worden und gab Anlaß zu Meinungsverschiedenheiten, die zur Zeit völlig aufgeklärt worden sind. Wir brauchen hier nur ein Beispiel anzuführen, nämlich die Laktose, die sehr viel als Bestandteil der künstlichen Nahrung benutzt worden ist. Ich habe zuerst darauf hingewiesen (Die Vitamine I. Aufl. S. 159), daß Laktose, die keinem speziellen Reinigungsprozeß unterworfen wird, Spuren von Stickstoff enthält. Diese Stickstoffspuren können aus der Milch stammen und das Wachstum der Ratten durch ihren Vitamingehalt fördern. Dies ist in der Tat experimentell von McCollum und Davis (l. c. 97) und auch von Drummond (313) begründet worden. Dies gilt, wie wir bereits gesehen haben, auch für die eiweißfreie Milch. Was das verwandte Eiweiß anbelangt, so ist

[1]) Ferry (312) beschreibt genau die Methodik der Fütterungsversuche bei Ratten.

es ebenfalls nötig es einem Reinigungsprozeß zu unterziehen. In den meisten Fütterungsversuchen wurde Kasein benutzt, das nach dem Vorgehen von Funk und Macallum (l. c. 81) durch mehrmaliges Auskochen mit Alkohol vitaminfrei gemacht wurde. Wir haben bereits gesehen, daß diese Behandlung, trotz der gegenteiligen Behauptungen von McCollum und Davis (l. c. 97), den Nährwert des Kaseins nicht erniedrigt. Man hat auch empfohlen das Kasein durch Lösen in Alkali und Fällung mit Säure oder auch durch Auswaschen mit Wasser zu reinigen. Bei Benutzung von Fleisch genügt es nach dem Vorgange von Osborne, Wakeman und Ferry (l. c. 102) es wiederholt mit Wasser auszukochen. Beim Edestin läßt sich, wie wir bereits gesehen haben, das Vitamin auf diese Weise nur schwer entfernen. Was die anderen meist benutzten Bestandteile anbelangt, so ist Rohrzucker vitaminfrei, eben so wahrscheinlich die meisten Stärkearten. Was Fett anbelangt, so wird gewöhnlich Speck gebraucht. Ich unterziehe ihn meistens einem dreistündigen Erhitzen im Autoklaven auf 130°. Ob nicht behandelter Speck immer vitaminfrei ist, das werden wir noch später sehen. Unter Umständen kann man den Fettzusatz gänzlich vermeiden, was noch sicherer ist. Zum ganzen Nahrungsgemisch wird mit Vorteil etwa 3% Agar hinzugesetzt, um die Möglichkeit der Konstipation zu verringern. Wenn man einen noch nicht früher benutzten Nahrungsbestandteil benutzen will, so empfiehlt es sich durch eine entsprechende Kontrolle nachzuprüfen, ob der betreffende Bestandteil auch frei von Vitaminen ist. Als anorganisches Salzgemisch werden meistens die Zusammensetzungen von Osborne und Mendel, die die anorganische Zusammensetzung der Milch nachahmen oder die von McCollum und Simmonds benutzt. Die beiden Gemische besitzen die folgende Zusammensetzung:

Osborne und Mendel (314)		McCollum und Simmonds (315)	
$CaCO_3$	134,8	NaCl	0,173
Na_2CO_3	34,2	$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$	0,347
H_3PO_4	103,2	K_2HPO_4	0,954
H_2SO_4	9.2	$CaH_4(PO_4)_2 \cdot H_2O$	0,540
Zitronensäure	111,1 $+ H_2O$	Eisenzitrat	0,118
Eisenzitrat	6,34 $+ 1,5 \cdot H_2O$	Kalziumlaktat	1,300
KJ	0.02	$MgSO_4$ (wasserfrei)	0,266.
NaF	0,248		
$K_2Al_2(SO_4)_4$	0,0245		
$MgCO_3$	24,2		
K_2CO_3	141,3		
HCl	53,4		

Das Nahrungsgemisch wird am besten in der Weise bereitet, daß es eine mehr oder weniger teigige Konsistenz besitzt; in dieser Form wird die Nahrung von den Ratten am wenigsten zerstreut. Als ein Beispiel einer jetzt als vollständig betrachteten Nahrung für Ratten wollen wir folgende Zusammensetzung anführen:



Bestandteil	%	Bestandteil	%	Bestandteil	%
Kasein . . .	22	Butter . . .	10	Salzgemisch .	3
Rohrzucker . .	10	Speck . . .	20	Hefeauszug .	6
Stärke . . .	27	Agar . . .	3		

In älteren Arbeiten, wie z. B. in der Arbeit von Hopkins aus dem Jahre 1912 (l. c. 70), oder auch in der Arbeit von Funk und Macallum (l. c. 86), hat man sich nicht begnügt, die verzehrte Nahrung zu bestimmen, sondern man suchte durch kalorimetrische Bestimmung der Nahrung und der Exkremente den assimilierten Teil der Nahrung zu bestimmen. In den neueren Arbeiten ist man von dieser Arbeitsweise wegen des damit verbundenen Zeitverlustes abgekommen und die meisten Forscher verzichten sogar darauf, die aufgenommene Nahrungsmenge zu verfolgen. Die Ratte ist so zu sagen ein Reagens auf die Prüfung des Nahrungswertes geworden und da in den letzten Jahren viele Tausende von Versuchen gemacht worden sind, suchten die Untersucher die Arbeitsbedingungen so einfach wie möglich zu gestalten. Doch scheint uns das Abwägen der Nahrung von allergrößter Bedeutung zu sein speziell in den Versuchen, die negativ verlaufen. Denn es genügt nicht dem Tiere eine Nahrung zu verabreichen, man muß auch sicher sein, daß das Tier genug davon zu sich nimmt. Nimmt man keine Nahrungskontrolle vor, so kann man leicht zu trügerischen Schlüssen gelangen und man wäre geneigt, eine Nahrung als unzulänglich zu bezeichnen, während der wahre Grund für den mißlungenen Versuch in der Unbrauchbarkeit der benutzten Tiere liegt. Hier gilt dies, was wir über die gekauften Ratten im allgemeinen sagten und wir müssen hier hervorheben, daß wir besonders gute Resultate mit schwarz-weißen erhalten haben, die im Laboratorium gezüchtet wurden. Diese Abart scheint besonders resistent zu sein.

Obwohl wir es schon einige Male getan haben, muß es nochmals betont werden, daß nicht alle Ernährungsprobleme am Rattenmaterial gelöst werden können. Hier wollen wir einige Beispiele erwähnen, die diesen Punkt gut illustrieren. Osborne und Mendel (316) haben gezeigt, daß, wenn das Wachstum der Ratten durch eine speziell gewählte Nahrung gehemmt wird, diese Tiere, nachdem sie $^{2}/_{3}$ ihrer Größe erreicht haben, durch Zusatz des fehlenden Bestandteils wieder zum Wachstum gebracht werden können. Obwohl Jackson und Stewart (317) bei der Nachprüfung dieser Data zum Schluß kamen, daß diese Fähigkeit, das Wachstum nach einer Hemmungsperiode aufzunehmen, von dem Alter der Tiere und von der Dauer der Hemmung abhängt (was mit den Angaben von Brüning (318) und Aron (319) übereinstimmt) unter Umständen stark geschädigt sein kann, man muß doch zugeben, daß der Ratte diese Fähigkeit zum großen Teil doch zukommt. Nun wäre es vergeblich, dieselben Resultate beim Menschen und anderen

Säugetieren in dem entsprechenden Alter erzielen zu wollen. Andere Tierarten verhalten sich eben verschieden. In derselben Weise ist es wahrschein lich nicht möglich, das Wesen des Skorbuts und der Pellagra an dieser Tierart zu studieren, wie dies von manchen Forschern versucht worden ist. Die einzelnen Tiere gleichen sich eben nicht in bezug auf Ernährung und Ernährungskrankheiten.

Eine interessante Frage knüpft sich an die Versuche mit ungenügender Ernährung, nämlich, inwiefern ein Tier, in unserem Falle die Ratte, die Fähigkeit besitzt aus zwei Nahrungsgemischen das passende herauszuwählen. Dies ist von Slonaker (320) mit einer ziemlich primitiven Methode versucht worden und später von Osborne und Mendel (321) wiederholt worden. In der letzten Versuchsreihe konnte gezeigt werden, daß die Wahl der Ratten meistenteils richtig ist.

Die Vitaminbedürfnisse der Ratten. Obwohl wir die einzelnen Phasen dieser Frage schon im historischen Teile und auch an manchen anderen Stellen kurz berührt haben, scheint es empfehlenswert, dieses Kapitel, das praktisch wie theoretisch so wichtig geworden ist, noch systematisch zu behandeln. Wir haben schon gesagt (trotzdem die Frage eigentlich nicht in das Vitamingebiet gehört), daß für die richtige Ernährung der Ratten vor allem nötig ist, daß die Nahrung als Ganzes die richtige Zusammensetzung besitzt. Wir wissen, daß ein Eiweiß notwendig ist, dessen Zusammensetzung an Aminosäuren nichts zu wünschen übrig läßt. Wir können sagen, daß Kasein, Laktalbumin [1]), Eiereiweiß, Muskeleiweiß sowie einige Proteine pflanzlicher Abstammung sich für diese Tierart als ausreichend erwiesen haben. Suzuki und seine Mitarbeiter (323) zeigten, daß ein künstliches Gemisch von Aminosäuren, kein Wachstum bei Ratten zuläßt, während abgebautes Fleisch (Erepton) diese Eigenschaft wegen des Gehaltes an Vitaminen besitzt. Außerdem könnte es sich um ein günstigeres Verhältnis der Aminosäuren zueinander handeln. Übrigens verweisen wir auf die vorzüglichen Arbeiten von Osborne und Mendel, die die verschiedenen Eiweißwerte an Ratten ausführlich studiert haben.

Ferner ist es nötig, daß den Tieren genügend und richtig zusammengesetzte Salzmischung zu Gebote steht und die einzelnen Nahrungsbestandteile in richtigem Verhältnis zueinander stehen. Diese Bedingung, die wir gelegentlich noch besprechen werden, ist von großer Bedeutung. Es kann nicht gerade gesagt werden, daß diese Grundbedingungen immer genau eingehalten waren; nur in den Arbeiten aus den letzten 6 Jahren haben sie

[1]) Sure (322) allerdings hat in der neuesten Zeit gefunden, daß Laktalbumin kein genügendes Eiweiß ist, da es ungenügend Zystin und Tyrosin enthält. Es ist demnach wahrscheinlich, daß die Resultate von Emmett und Luros (l. c. 105), die nach neuem Vitamin fahndeten, und die gefunden haben, daß Laktalbumin durch eiweißfreie Milch komplettiert wird, durch den Gehalt der eiweißfreien Milch an Zystin und Tyrosin erklärt werden kann.



die richtige Würdigung erfahren. Allen den oben besprochenen Faktoren muß Rechnung getragen werden, ehe man sich an ein Vitaminproblem heranwagt

Wir haben schon die Arbeiten von Osborne und Mendel aus den Jahren 1911—1912 besprochen, in welchen sie noch an der Meinung festhielten, daß sie die Frage der künstlichen Ernährung gelöst hätten. Sie sahen zuerst nicht ein, daß mit der Einführung von „eiweißfreier Milch" in die Diät, eine Unbekannte vorhanden war, deren Bedeutung für die Ernährung von vornherein nicht zu ermessen war. Dies geschah trotz der Arbeit von Stepp, der schon die Gegenwart von lebenswichtigen Lipoiden in der

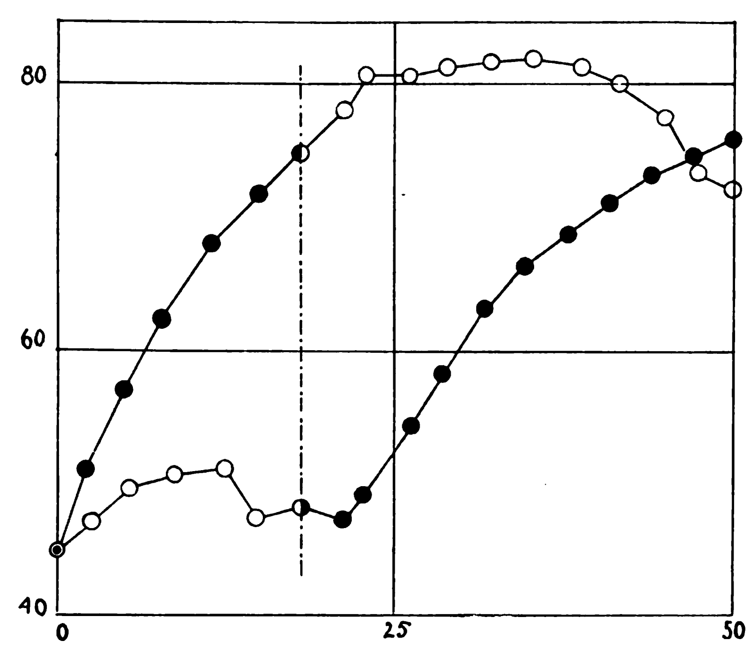


Abb. 22. Rattenfütterungsversuche nach Hopkins. Untere Kurve bis zum 18 Tage vitaminfreie Nahrung, später 3 ccm Milch pro Tag. Obere Kurve das Gegenteil davon.

Milch vermutete. Erst durch die klassische Arbeit von Hopkins und dem gleichzeitig von uns (320) erbrachten Nachweis des B-Vitamins in der Milch ist es klar geworden, daß den aus der Milch stammenden Produkten etwas anhaften kann, das für die glänzende Resultate von Osborne und Mende verantwortlich sein konnte. Hopkins zeigte, daß eine geringe Milchmenge (einige ccm), zu einem sorgfältig gereinigtem Nahrungsgemisch hinzugesetzt, ein normales Wachstum der Ratten zur Folge hatte. Zugleich war die Nahrungsaufnahme bedeutend gestiegen. Der günstige Einfluß dieser geringen Milchmengen läßt sich am besten aus den Kurven, die der Arbeit von Hopkins entnommen sind, illustrieren.

Da von Hopkins die Milch im natürlichen Zustande verabreicht wurde, konnte es sich natürlich um eine kumulative Wirkung mehrerer

Unbekannten handeln, was sich später auch als richtig herausstellte. Später konnte vom Verfasser (325) und auch von Osborne und Mendel (326) gezeigt werden, daß die Milch keinen so großen Einfluß ausübt, wie dies von Hopkins zuerst angenommen wurde, doch darf man nicht vergessen, daß der Vitamingehalt der Milch und anderer Nahrungsmittel durchaus keine mathematische Größe darstellt und großen Schwankungen unterworfen sein kann.

McCollum und Davis (l. c. 75) und bald darauf auch Osborne und Mendel (l. c. 76) konnten zeigen, daß eiweißfreie Milch zum Wachstum der Ratten nicht ausreicht und daß die Nahrung gewisser Fettbestandteile bedarf, die sich im Eigelb und in der Butter vorfinden. Die Folgen des Mangels dieser Stoffe sollten sich in einer allgemeinen Unterernährung, mangelhafter Behaarung und in einer eigentümlichen Augenerkrankung äußern, die jetzt als Keratomalacia (Xerophthalmia) aufgefaßt wird. Da diese Erkrankung nicht nur Ratten betrifft, so werden wir sie noch besonders besprechen. Diese neuen Tatsachen waren nur schwer mit der damaligen Vitaminkenntnis in Einklang zu bringen, um so mehr als Osborne und Mendel (l. c. 72) ein gutes Wachstum mit fettfreien Gemischen erhalten haben. Auch Stepp (327) konnte später zeigen, daß seine lebenswichtigen Substanzen nicht den Lipoiden angehörten und Lander (328) konnte beweisen, daß dem Cholesterin und Lezithin keine besondere Rolle in der Ernährung zukommt. Deswegen konnten wir nicht verstehen, warum die Rolle des B-Vitamins so sehr in den Hintergrund gestellt und sogar verneint worden ist. Von Aron (329) ist später ebenfalls die Bedeutung der Butter besonders hervorgehoben worden[1]). Obwohl wir zur damaligen Zeit schon die Existenz eines besonderen Vitamins annahmen, das sich mit Fetten vergesellschaftet (im Lebertran nahmen wir trotz seiner Armut an B-Vitamin die Existenz eines besonderen Rachitisvitamins an), waren wir gegenüber der Existenz eines Vitamins in der Butter etwas skeptisch. Darin waren wir durch Versuche mit Macallum nur bestärkt, insbesondere, da die Butter sich als frei von B-Vitamin erwies und da es gelungen ist (330) durch Ersatz der Trockenhefe durch feuchte Hefe und Zusatz von Apfelsinensaft, Behandeln der Augen mit Zinksulfat- und Borsäurelösung, die Tiere während 150 Tagen in gutem Zustand zu erhalten. Der Ersatz von Speck durch Butter führte bei unseren Versuchen keine Besserung herbei. Alle diese Resultate finden jetzt ihre ungezwungene Erklärung. Doch müssen wir betonen, daß wir Keratomalaziefälle auch in Gegenwart von Butter in der Nahrung gesehen haben[2]).

[1]) Aron (l. c. 319) hat die Methode eingeführt, die Vitamine sozusagen als Medikament zu verabreichen, d. h. unabhängig von der Nahrung. Diese Methode besitzt den Vorteil, daß die Vitaminzufuhr nichts mit dem Nahrungskonsum zu tun hat, doch ist es nicht immer leicht, den Tieren die nötige Dose beizubringen, wie wir uns selbst überzeugen konnten.

[2]) Auch neuerdings zusammen mit Dubin (331) sahen wir unter 30 Ratten 2 Keratomalaziefälle bei einem Nahrungsgemisch, das die übliche Menge A-Vitamin enthielt. Ein Fall konnte durch Hefezusatz gebessert werden.



Mit unseren Versuchen, in Gemeinschaft mit Macallum, haben wir bewiesen, daß die in der Butter vorhandene Substanz nicht die einzige Wachstumsubstanz darstellt, wie es McCollum haben wollte, sondern daß die Gegenwart von B-Vitamin zum mindesten eben so wichtig ist wie die Gegenwart von A-Vitamin. Dies wurde in sehr deutlicher Weise in den Gewichtskurven, die der Arbeit von Funk und Macallum entnommen wurden, illustriert.

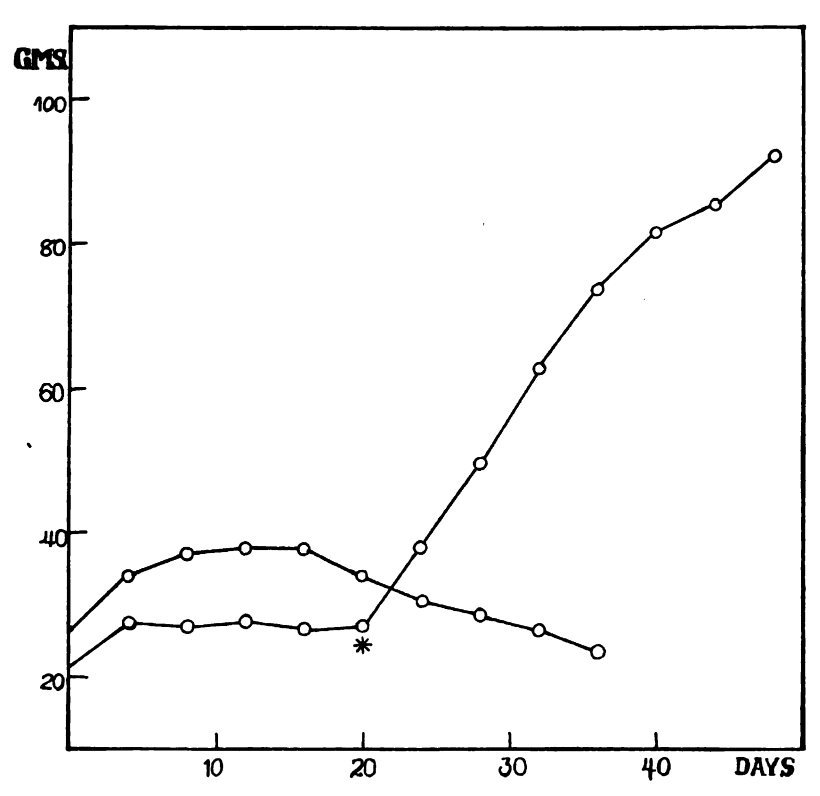


Abb. 28. Die Bedeutung von Vitamin B für das Wachstum der Ratten, in Gegenwart von Butter, Sternchen die Hefezulage anzeigend (nach Funk und Macallum).

Folgen des B-Vitamin-Mangels bei Ratten. Wird eine vollständige Nahrung gewählt, der es nur an A- und B-Vitamin mangelt, so läßt sich nach Angaben von Desgrez und Bierry (332) während 24 Tagen ein Stickstoffgleichgewicht erzielen. Werden die Versuche länger ausgedehnt, so erhalten wir eine Kurve, die hier reproduziert wird und die dem Bericht des englischen Medical Research Committee (333) über Vitamine entnommen ist.

Aus diesem Diagramm ersehen wir, daß das Wachstum vollständig aufhört, wenn beide Vitamine fehlen; die Tiere wären zugrunde gegangen, wenn nicht rechtzeitig die fehlenden Bestandteile zugesetzt worden wären. Der Zusatz von A-Vitamin allein übt keinen Einfluß auf das Wachstum aus, während

der Zusatz von B-Vitamin ein geringes Wachstum auslöst, das aber nach einiger Zeit wieder aufhört. Der Unterschied in der Wirkungsweise der beiden Vitamine wird so erklärt, daß von dem Antiberiberi-Vitamin nur eine kleine Reserve im Körper vorhanden ist und deswegen sich ein Mangel daran fast unmittelbar konstatieren läßt, während vom Antirachitis-Vitamin größere

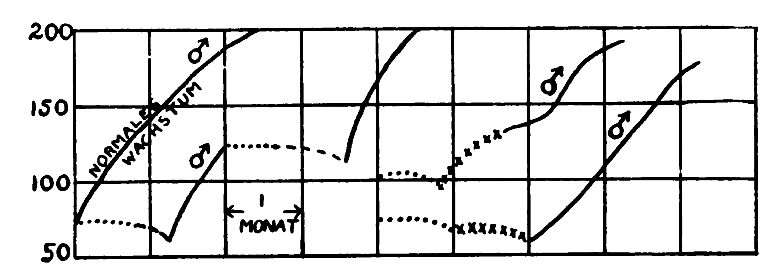


Abb. 24. Rattenwachstum nach dem Bericht des Medical Research Committee (England). Die Kurven zeigen, daß zum Wachstum von Ratten beide Vitamine nötig sind.
------ Diät ohne B-Vitamin. ...... Diät ohne A- und B-Vitamin.
——— Vollständige Nahrung. × × × Diät ohne A-Vitamin.

Reserven vorhanden sein sollen. Diese Beobachtung kann natürlich auch auf andere Weise erklärt werden, nämlich, daß dem B-Vitamin eine größere Bedeutung in den Stoffwechselvorgängen und Wachstum zukommt und dadurch größere Mengen davon benötigt werden. Damit im Einklang steht auch die Tatsache, daß erwachsene Ratten weniger A-Vitamin brauchen

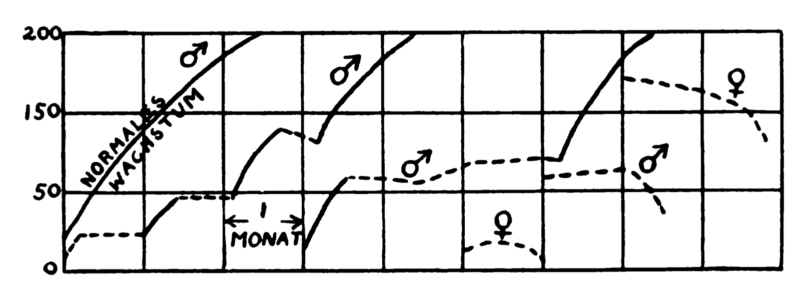


Abb. 25. Wachstumsfehler bei Ratten bei einer Nahrung ohne B-Vitamin. Nach Medical Research Committee (England).
------ Diät ohne B-Vitamin. ——— Vollständige Nahrung.

als junge Tiere, während B-Vitamin das ganze Leben hindurch gleichmäßig benötigt wird. Wenn das B-Vitamin fehlt, so stellen sich Symptome ein, die von Funk und Macallum als analog der Beriberi aufgefaßt wurden. Wie dem auch sein mag, es lassen sich die Symptome in ähnlicher Weise wie bei der Geflügelberiberi beseitigen. Ob es sich wirklich um Beriberi handelt, muß vorläufig dahin gestellt werden. Eine Parese der hinteren Extremitäten ist allerdings keine zu seltene Erscheinung bei diesen Ratten. Voegtlin und Lake (334) behaupten, daß Ratten viel resistenter gegen Beri-

beri sind als Katzen und Hunde. Da Beriberi keine Infektionskrankheit ist, können wir nicht von einer Resistenz sprechen, sondern wir müssen sagen, daß das Fehlen von B-Vitamin bei der Ratte von keinem sehr charakteristischen Zeichen begleitet ist.

Interessant ist es, den Einfluß der Zufuhr des B-Vitamins auf die Nahrungsaufnahme zu verfolgen, wie durch einen Bericht von Osborne (335) illustriert wird. Osborne ist der Meinung, daß ein täglicher Zusatz von 0,2 g Hefe vollständig genügt, um den Bedarf der Ratte an B-Vitamin zu

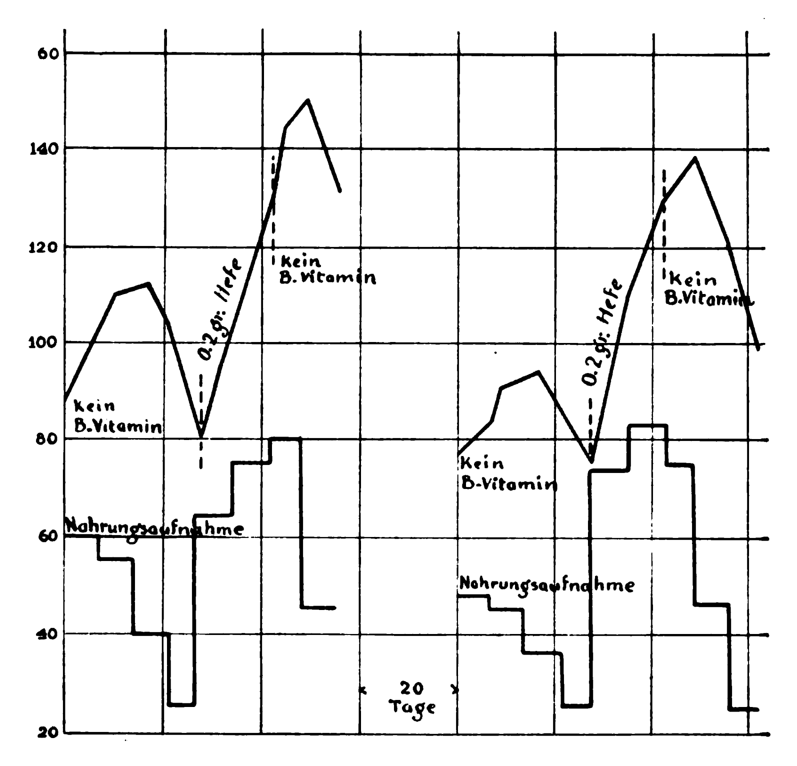


Abb. 26. **Einfluß des B-Vitamins auf die Nahrungsaufnahme (nach Osborne).**

decken. Mit Recht heben Osborne und Mendel hervor (336), daß sich die Wirkung des B-Vitamins auf den gesamten Stoffwechsel erstreckt und daß die spezifische Wirkung nicht durch die größere Nahrungsaufnahme bedingt ist.

Was die Folgeerscheinungen des Mangels des B-Vitamins bei Ratten anbelangt, so wurden diese von Drummond (337) untersucht. Unter anderem wurde eine Kreatinurie gefunden, die mit der Einschmelzung der Muskelgewebe in Beziehung gebracht werden kann. Erwachsene Tiere zeigten oft subnormale Temperaturen. Paralytische Symptome kamen verhältnismäßig selten zur Beobachtung. Das rechte Herz war in einigen Fällen vergrößert und die Testikeln zeigten eine Hemmung der Spermato-

genese[1]). Emmett und Allen (339) untersuchten die Organe und Drüsen der Ratten, die bei B-vitaminarmer Nahrung gehalten wurden. Es wurde eine Atrophie der Thymus und eine Hypertrophie der Nebennieren konstatiert, die analog mit Befunden an Vögeln ist. Leber, Herz und andere Organe, insbesondere gewisse Darmsegmente, werden entzündet und infiltriert befunden. Oft wurde auch eine fettige Degeneration einiger Organe gefunden. Ein Mangel des A-Vitamins dagegen führte keine pathologischen Veränderungen herbei, jedenfalls nicht solcher Art, die leicht nachweisbar waren. Die Symptome waren hier um so weniger deutlich, je älter die Tiere waren.

Die Tiere zeigten jedoch äußerlich eine struppige und spärliche Behaarung und eine verminderte Resistenz gegen Infektionen aller Art, die sich

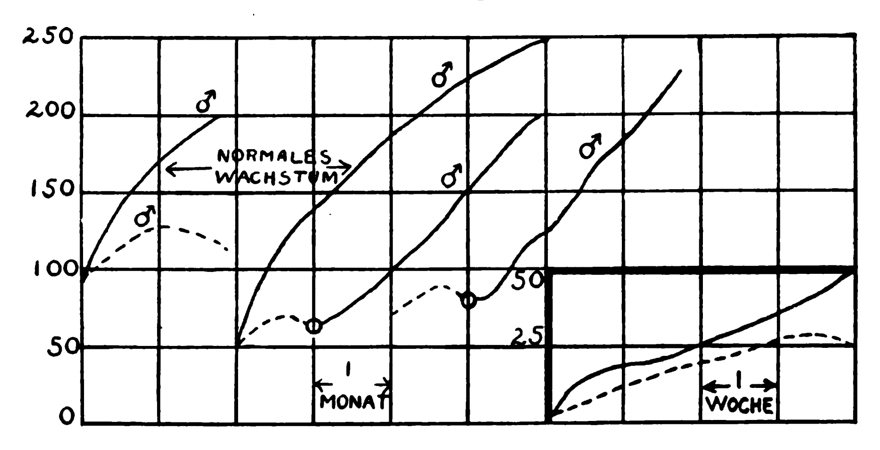


Abb. 27. Geringes Wachstum von Ratten ohne A-Vitamin mit darauffolgendem Wachstumsstillstand. Nach Medical Research Committee (England).
------ Diät ohne A-Vitamin. ——— Vollständige Nahrung. ○ Diätwechsel.
In dem kleinen Diagramm (rechts unten) Wachstum von brusternährten Ratten. Untere Kurve die Mutter ohne A-Vitamin, obere Kurve vollständige Nahrung.

im Auftreten von Keratomalazie sowie Lungenaffektionen wie Pneumonie äußerten. Aron (340) beobachtete diese Erscheinungen sowie neuro-paralytische Veränderungen in der Haut, zu welchen er auch die Keratomalazie zählt. Brüning (340b) sah bei Ratten, die bei kohlenhydratreicher Nahrung gehalten wurden, einen Zustand entstehen, der dem Mehlnährschaden analog war.

Eine Frage, die den Verfasser lebhaft und seit langer Zeit interessiert hat, war zu bestimmen, ob wir mit den beiden oben besprochenen Vitaminen auch alle zu dieser Gruppe gehörenden Substanzen kennen, die für die Ratten-

[1]) Osborne und Mendel (338) haben behauptet, daß Hefe als einzige Eiweißquelle in einer Diät bei Ratten Unfruchtbarkeit verursacht; eine Nachprüfung dieser Befunde steht noch aus. Diese Autoren bestätigen unsere Angabe (l. c. 325), daß Hefeeiweiß für Ratten das Eiweiß in der Nahrung vollständig ersetzen kann.

ernährung in Frage kommen. Wenn man die vielen Arbeiten liest, die sich mit diesem Problem befaßen, wäre man geneigt die Frage zu bejahen. Dazu müssen wir vor allem sehen, ob das Wachstum, das bis jetzt bei künstlichen Nahrungsgemischen erhalten wurde, auch das optimale Wachstum der Ratte darstellt. Wenn wir die Arbeiten darüber studieren, so sehen wir in den meisten Wachstumskurven das Wachstum bei der experimentellen Diät mit normalem Wachstum verglichen. Um uns selbst ein Urteil darüber zu bilden, haben wir (l. c. 325) das Wachstum einer Anzahl von Ratten bei normaler Nahrung verfolgt, die unter anderen auch aus Hefe und

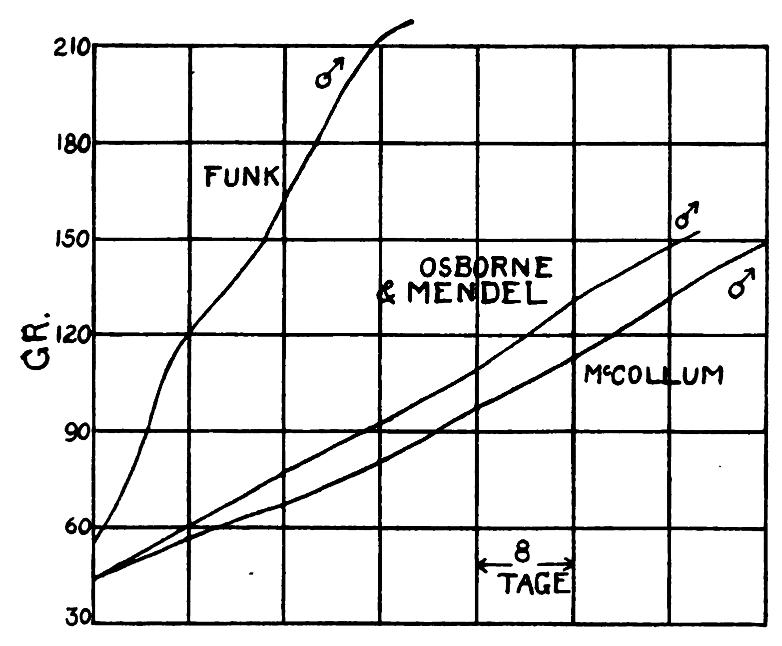


Abb. 28. **Vergleich von Wachstum von Ratten bei normaler Nahrung nach Osborne-Mendel, McCollum und Funk.**

kondensierter Milch bestand. Die Versuche ergaben, daß das Wachstum, das von Osborne, Mendel und McCollum als normal bezeichnet wird, nicht das Optimum für diese Tierart darstellt. Zum Vergleich geben wir hier die normale Wachstumskurven nach Osborne und Mendel, McCollum und Verfasser.

Es muß auch bemerkt werden, daß in einem großen Prozentsatz dieser Arbeiten, und besonders gilt dies für Arbeiten von McCollum und seinen Mitarbeitern, noch große Nahrungskomplexe benutzt wurden, die theoretisch jedenfalls eine oder auch mehrere Unbekannte beherbergen können. Andererseits muß man zugeben, daß in Laboratorien, wie in den Arbeitsstätten von Osborne und Mendel, die über große Erfahrung in der Ernährung von Ratten verfügen, der Zustand der künstlich ernährten Ratten in bezug auf

Gesundheitszustand, Zeugung und die Fähigkeit der Aufzucht der Jungen nichts zu wünschen übrig ließ. Die Erklärung hierfür mag auch darin liegen, daß durch die große Erfahrung eine Zusammensetzung der Nahrung gewählt wurde, die sich in irgend einer Weise gegenseitig vervollständigte. In unseren früheren Arbeiten glaubten wir zuerst aus den Symptomen (Neigung zu Blutungen, Petechien, Rosenkranz) und günstiger Wirkung von Apfelsinensaft, schließen zu können, daß den Ratten das antiskorbutische Vitamin fehlt. Macallum (341) schloß sich später unserer Meinung an. Vor kurzer Zeit erschienen Arbeiten von Harden und Zilva (l. c. 100) und Drummond (l. c. 79), die unsere damaligen Beobachtungen völlig bestätigten. Doch neuerdings kamen neue Zweifel auf, indem Osborne und Mendel (l. c. 92), wie auch Byfield, Daniels und Loughlin (l. c. 90) zeigen konnten, daß in Fruchtsäften neben Vitamin C noch ganz bedeutende Mengen von Vitamin B vorkommen. Dies stimmt auch mit unseren neuen Beobachtungen überein, die wir gemeinsam mit Dubin gemacht haben, daß Ratten bei einer Nahrung, die genug B-Vitamin enthält, eine Besserung ihres Zustandes zeigen, wenn man ihnen extra B-Vitamin verabreicht. In unseren früheren und neueren Versuchen haben wir oft beobachtet, daß das Verabreichen eines frisch hergestellten Nahrungsgemisches immer von einem besseren Wachstumseffekt begleitet ist.

Wenn man die Arbeiten über das Wachstum der Ratten liest, so bemerkt man, daß nur Arbeiten mit positiven oder gänzlich negativen Resultaten zur Beschreibung kommen. Dagegen haben wir oft gesehen, daß sich Ratten nach 90—100 Versuchstagen bei einem Nahrungsgemisch, das als genügend betrachtet wird, nicht in bestem Gesundheitszustande befanden. Wenn wir ein konkretes Beispiel aus unseren mit Dubin (l. c. 331) gemachten Versuchen geben wollen, können wir sagen, daß es oft nicht gelingt die Tiere zum normalen Wachstum zu bringen, trotzdem das Nahrungsgemisch als ausreichend betrachtet werden kann. Eines unserer Nahrungsgemische bestand aus folgendem:

Ausgekochtes Fleisch	22	Speck	20	Autolysierte Hefe	4
Rohrzucker	15	Stärke	22	Apfelsinensaft	3
Butter	10	Agar	3	Salzgemisch	3

Trotz der Tatsache, daß an dieser Zusammensetzung im Lichte der modernen Ernährungslehre, nichts auszusetzen ist, gestaltete sich das Wachstum unserer Tiere sehr ungünstig. Daraufhin suchten wir durch Zusatz von A- und B-Vitamin, Tomatensaft, kleinen Milchmengen sowie durch Ersatz des Fleisches durch Kasein, das Wachstum normal zu gestalten. Obwohl manche von diesen Modifikationen eine geringe zeitweise Wirkung ausübten, war die Wachstumskurve flach. Daß die Tiere selbst wachstumsfähig waren, konnte durch den Effekt der normalen Ernährung bewiesen werden. Vor kurzer Zeit gab auch Hopkins (341 a) an, daß er ebenfalls

Mißerfolge mit Ratten beobachtet hat. Diese Erscheinung wurde durch Variationen in der Jahreszeit erklärt.

Auch von Osborne und Mendel (l. c. 336) wurde mitgeteilt, daß Ratten unter Hefezusatz nicht so gut aufzuziehen sind wie in Gegenwart von eiweißfreier Milch, besonders ließ sich ein Unterschied in dem Vermögen die Jungen aufzuziehen, bemerken. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kamen auch Sugiura und Benedict (l. c. 108) sowie Freise (342); besonders der letzte Forscher schrieb der Milch eine besondere Rolle zu. Nach allem, was wir gesagt haben, erscheint es wünschenswert die Ernährungsbedingungen der Ratten noch weiter zu studieren.

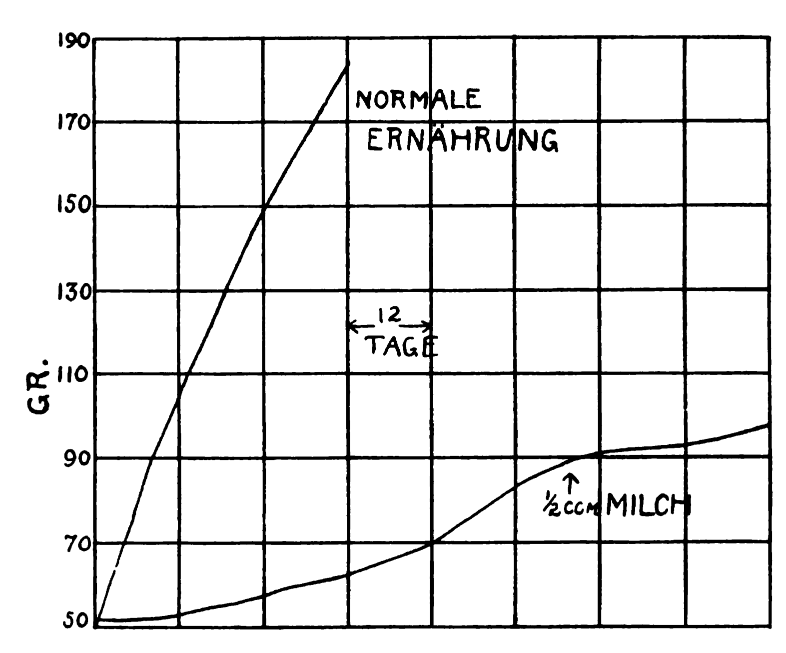


Abb. 29. **Wachstumshemmung bei Ratten bei richtig zusammengesetzter Nahrung, verglichen mit Normalkurve (Funk und Dubin).**

Mäuse.

Wie wir schon gesehen haben, waren die bahnbrechenden Arbeiten über künstliche Ernährung von Stepp, Röhmann, Lunin, Socin und anderen an Mäusen gemacht worden. Wenn wir von den älteren Arbeiten absehen, die mehr ein historisches Interesse besitzen und uns den modernen Ergebnissen zuwenden, so sehen wir in der Arbeit von Brailsford Robertson (343) statistische Data in bezug auf das Wachstum der Mäuse angeführt, die zum Vergleich mit den Tieren bei experimenteller Diät herangezogen werden können. Miss Thompson und Mendel (344) studierten die Nahrungsbedürfnisse der Maus, die für die Wachstum- und Dauererhaltung der Tiere nötig sind, ferner die Wachstumshemmung, die durch Unterernährung erzeugt wird und die Nahrungsmengen, die nötig sind um diese Hemmung zu über-

winden; Mendel und Judson (345) analysierten die gesamte Trockensubstanz, das Fett und Asche bei wachsenden Mäusen bei verschiedenen Ernährungsbedingungen. M. B. Schmidt (346) machte die interessante Beobachtung, daß eine fehlerhafte Ernährung bei diesen Tieren, wenn sie auch keinen sichtbaren Einfluß auf die erste Generation ausübte, Folgen davon in den darauffolgenden Generationen zeigte. Morpurgo und Satta (347) arbeiteten an Mäusen in Parabiose, von welchen das eine Tier nur Rohrzucker, das andere eine vollständige Nahrung erhielt. Beide Mäuse wurden am Leben erhalten, was beweist, daß das eine Tier nicht nur alle gewöhnlichen Nahrungsbestandteile, sondern auch die Vitamine, mit dem Blutstrom erhielt.

Von den wichtigeren Arbeiten an Mäusen wollen wir zuerst die Versuche von Stepp besprechen. Die ersten von diesem Forscher aus dem Jahre 1909—11 stammenden Arbeiten haben wir schon flüchtig berührt. Er extrahierte die ganze Mäusenahrung, wodurch die Vitamine teilweise ausgezogen, teilweise vernichtet wurden. In dieser Weise erhielt er Mischavitaminosen, die auf das Fehlen von mindestens 2 Vitaminen zurückzuführen waren. Er konnte sich überzeugen (348), daß Lezithin, Cholesterin, Kephalin, Zerebron und Phytin nicht imstande waren, die mit Alkoholäther ausgezogenen Stoffe in ihrer physiologischen Bedeutung zu ersetzen. Er fand auch, daß durch die Ätherextraktion allein die wichtigsten Stoffe nicht entfernt wurden, wohl aber durch Alkohol allein. Wenn Eigelb mit Alkohol ausgezogen wurde, gingen diese Substanzen in Lösung, nicht aber wenn Azeton angewandt wurde. Im Anschluß daran fand Röhl (349), daß das gewöhnliche Handelslezithin diese Stoffe enthielt, während sich reines Lezithin als vollständig inaktiv erwies. In einer weiteren Arbeit, die aus dem Jahre 1914 stammt, nähert sich Stepp (350) der jetzt herrschenden Auffassung von der Lebenswichtigkeit von zwei Vitaminen für Mäuse, obwohl er das fettbegleitende Vitamin noch als ein Lipoid auffaßt. Später, 1916, ging Stepp (351) einen Schritt weiter, indem er zwei verschiedene Extrakte anwandte, ein Extrakt aus Eigelb und ein zweites aus der Reiskleie (Orypan). Die Versuche waren jedoch auch in diesem Falle nicht vollständig klar, da Stepp im ersten Falle mit einem Vitamingemisch (Eigelb) arbeitete, während er es mit einem Lipoid zu tun zu haben glaubte. Ferner konnte er zeigen (352), daß ein Gemisch von Lezithin, Kephalin, Zerebron, Cholesterin und Orypan zu einem mit Alkohol extrahierten Hundekuchen hinzugesetzt, das Leben der Mäuse wenigstens bis zu einem gewissen Grade unterhalten konnte. Es ist aber nicht unmöglich, daß es sich um eine kumulative Wirkung von Verunreinigungen mit A-Vitamin gehandelt hat. Dezani (353) hat Arbeiten ausgeführt, die den Zweck hatten, die Genese des Cholesterins aufzuklären. Dazu fütterte er Mäuse mit Alkohol und Äther extrahiertem Mehl und Kasein. Die Tiere starben nach 18—19 Tagen, einen Gewichtssturz von 41% zeigend. In den Exkrementen ließ sich Chole-

sterin nachweisen und Dezani (354) ist der Meinung, daß Mäuse bei lipoidfreier Nahrung am Leben erhalten werden können. Hier mag auch eine der typischen Arbeiten von Röhmann (355) berücksichtigt werden, in welcher Mäuse bei einer Nahrung, bestehend aus Kasein, Hühnereiweiß, Nukleoproteid aus Leber, Kartoffelstärke, Margarine und einer Salzmischung gezüchtet wurden. Dieses Futter erwies sich als nicht ausreichend und die Tiere wuchsen bedeutend schlechter als bei Milch und Semmeln. Durch Ersatz des Nukleoproteids durch Vitellin waren die Versuchsresultate nicht viel besser und Röhmann betrachtete dies Nahrungsgemisch nur für erwachsene Tiere als ausreichend. Auch Fleischextrakt und getrocknetes Fleischpulver wirkten nicht besonders günstig, Eigelb dagegen günstig, aber nicht wachstumfördernd, während Eifett sogar auch von älteren Tieren nicht gut vertragen wurde. In einer zweiten Versuchsreihe wurde das Futter mit Hefe verrührt und unter Zusatz von Eigelb gebacken. Die Resultate waren sehr gut und blieben beim Ausschluß der Hefe aus. Lezithin erwies sich als nicht nötig. Röhmanns Versuchsresultate decken sich, wie wir sehen, mit den an Ratten gewonnenen. Miss Wheeler (356) führte an Mäusen Fütterungsversuche aus, deren Anordnung die gleiche war wie die der ersten Rattenversuche von Osborne und Mendel. Auch hier wurde eiweißfreie Milch als Zusatz benutzt, die jedoch als die einzige Vitaminquelle nicht ausreichte; künstliche eiweißfreie Milch erwies sich als total ungenügend. Mäuse scheinen zu ihrem Wachstum mehr Eiweiß zu beanspruchen als die Ratten, doch wachsen sie schneller nach Zusatz eines Milchpräparates als diese letzten Tiere. Mattill (356a) studierte den Nährwert der Milch an Mäusen, speziell in bezug auf Wachstum und Fortpflanzung. MacArthur und Luckett (357) untersuchten die Wirkung von Lezithin, Kephalin, Zerebrosiden und Cholesterin als Zusätzen zu einer künstlich zusammengesetzten Nahrung und kamen zu dem Ergebnis, daß diese Substanzen entbehrlich sind. Ferner untersuchten sie den Einfluß von Eigelb und fanden, daß die nötigen Substanzen (wahrscheinlich Vitamine, wie sie damals bemerkten) in Äther unlöslich und im kalten Alkohol löslich waren und sich als thermolabil erwiesen. Butter und Olivenöl waren ohne weiteren Zusatz unwirksam. Mitchell und Nelson (358) fanden, daß Mäuse bei künstlichem Nahrungsgemisch nicht wuchsen, wohl aber nach Zusatz von eiweißfreier Milch. Mäuse verhalten sich in ihrem Vitaminbedarf wie Ratten.

Meerschweinchen.

Das Meerschweinchen ist neben der Taube und der Ratte eines der häufigst gebrauchten Tiere zu Zwecken der Vitaminforschung und kommt eigentlich nur für das Studium von experimentellem Skorbut in Betracht. Für andere Avitaminosen hat es sich als unbrauchbar erwiesen, doch mangelte es nicht an Untersuchern, die das Meerschweinchen zum Studium der Pellagra- und Rachitisfrage heranziehen wollten. In dieser Hinsicht ist nichts Typisches

gefunden worden und wir verweisen den Leser auf die entsprechenden Kapitel. Auch für die Beriberiforschung ist dieses Tier wenig benützt worden, doch behauptete Schaumann (l. c. 2) unter 65 Meerschweinchen, die mit getrockneten Körnern gefüttert wurden, zwei typische Beriberifälle mit histologisch nachgewiesener multipler Neuritis gesehen zu haben. Diese Versuchsresultate haben nie eine Bestätigung gefunden. Man kann allgemein sagen, daß es bei diesen Tieren nicht leicht ist die geplante Nahrung zu verfüttern und dadurch ist das Studium mancher Ernährungsprobleme erschwert. Wir wissen übrigens wenig von den Vitaminbedürfnissen dieser Tiere, besonders was das Vitamin A und B anbelangt, da beim Studium des experimentellen Skorbuts Nahrungsgemische in Betracht kommen, die diese beiden Vitamine enthalten. In letzter Zeit hat Hume (358a) gefunden, daß Meerschweinchen ebenfalls das A-Vitamin benötigen; die Knochenveränderungen, die bei Mangel daran angetroffen wurden, waren den Befunden beim Skorbut ähnlich. Das Meerschweinchen eignet sich sehr gut zum Nachweis des A-Vitamins. Dieses Tier bietet den Vorteil, daß es in diesem Falle das Wachstum gleich einstellt, Fette werden sehr schlecht vertragen und können nicht geprüft werden.

Die Entdeckung des experimentellen Skorbuts verdanken wir Holst und Frölich (359) im Jahre 1907, obwohl schon im Jahre 1895 ein ähnlicher Zustand von Theobald Smith (360) bei derselben Tierart beobachtet wurde. Holst und Frölich untersuchten den Skorbut bei einigen Tierarten, doch empfahlen sie besonders das Meerschweinchen zu diesem Zwecke. Es erwies sich als nicht nötig, eine spezifische Nahrung zu wählen, denn diese Autoren konnten nachweisen, daß beim Meerschweinchen Skorbut mit jeder Nahrung hervorgerufen werden kann, die auch beim Menschen skorbuterzeugend ist wie auch mit jeder Nahrung, die im Autoklaven höheren Temperaturen ausgesetzt wird. Mit großem Scharfsinn erkannten sie, daß die hervorgerufenen Symptome die größte Analogie mit dem menschlichen Skorbut besitzen. Meerschweinchen, die entweder mit Roggen- oder Weizenbrot (und Wasser) oder mit Hafer-, Roggen-, Weizen-, Gersten- und Reismehl gefüttert werden, gehen nach einigen Wochen ein. Holst und Frölich empfehlen zu diesen Zwecken große Tiere von etwa 350 g Gewicht zu benutzen, die den heftigen Gewichtssturz (etwa 40%) besser vertragen können. In einer späteren Arbeit kamen dieselben Autoren (360) zu dem Schluß, daß der menschliche ebenso wie der Meerschweinchen-Skorbut wohl auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind und sie versuchten auch zwischen dem experimentellen Skorbut und einfacher Inanition zu differenzieren. Der Hungerzustand, mit einer Gewichtsverminderung von 30—40%, löst die Skorbutsymptome nicht aus, andererseits kamen skorbutische Erscheinungen zum Vorschein, ohne daß die Tiere eine größere Abmagerung zeigten.

Nicht alle Forscher akzeptierten die einfache ätiologische Erklärung des Meerschweinchenskorbuts. Jackson und Moore (361) und Jackson und



Moody (362) wollten durchaus auch einen bakteriellen Faktor in die Ätiologie einführen. Moore und Jackson (364) befestigten den Glauben daran, nachdem sie sahen, daß auch rohe Milch diese Tiere nicht vor dem Skorbut zu schützen vermag. Die Erklärung dafür ist darin zu suchen, daß die Milch nicht genügend C-Vitamin für diese Tierart besitzt. Im Gegensatz zu den obigen Autoren konnten Givens und Hoffmann (364) die absolute Sterilität des Blutes der kranken Tiere beweisen. Abels (364a) glaubt, daß sich skorbutische Meerschweinchen durch sehr geringe Resistenz gegen Infektionen auszeichnen. Blutungen werden von diesem Autor ebenfalls auf Infektion zurückgeführt. Ferner haben McCollum und Pitz (l. c. 69) geglaubt, daß Meerschweinchen-Skorbut hauptsächlich auf Konstipation zurückzuführen sei und zogen aus ihren Versuchen den allgemeinen Schluß, daß Skorbut keine Avitaminose sei und daß die bekannte antiskorbutische Eigenschaft der Fruchtsäfte auf ihrer abführenden Wirkung beruhe. Auch andere Laxative wie Phenolphthalein und Mineralöl konnten mit demselben Erfolg benutzt werden. Diese Ansichten wurden von einem Mitarbeiter von McCollum, Pitz (365) noch weiter entwickelt, indem die günstige Wirkung des Milchzuckers, der die Eigenschaft besitzen soll, das Wesen der bakteriellen Darmflora zu modifizieren, besonders untersucht wurde. Die Ansichten von McCollum und seinen Mitarbeitern haben begreiflicherweise einen Proteststurm hervorgerufen[1]). Harden und Zilva (367) konnten unmittelbar darauf zeigen, daß die Resultate von McCollum darauf beruhten, daß er seinen Meerschweinchen Milch ad libitum gab und in dieser Weise die Skorbutentstehung verhütete. Wurde die Milch weggelassen, dann hatte Laktose nicht die geringste Wirkung auf den Verlauf der Krankheit. Übrigens sind die Ansichten darüber von mehreren Forschern zurückgewiesen und auch von McCollum selbst verlassen worden.

Wenn wir in der ersten Auflage unseres Buches und auch später (368) Zweifel an der Identität des Meerschweinchen- und Menschenskorbuts ausgesprochen haben, so hing dies mit den wenig glücklichen Heilungsresultaten zusammen, die wir mit Milch, Limonensaft (Lime juice), Kartoffel- und Zitronensaft erhielten. Alle die von uns damals beobachteten Schwierigkeiten sind von zahlreichen Forschern ins Klare gebracht worden, und zur Zeit liegt kein Grund vor zu zweifeln, daß es sich beim Meerschweinchen wirklich um Skorbut handelt.

Wie wir schon gesagt haben, sind die Vitaminbedürfnisse der Meerschweinchen bis auf das C-Vitamin noch wenig untersucht worden. Häusermann (l. c. 13) hat seine Versuche über die Wirkung der Eisensalze auf die Meerschweinchen erweitert, ohne daß sich auch hier Erfolge erblicken ließen. Heim (369) fand, daß Meerschweinchen bei roher oder gekochter Kuhmilch nicht leben können. Von 8 Tieren starben 1 nach einem Monat, 2 nach zwei

[1]) Torrey und Hess (366) haben die bakterielle Darmflora bei Meerschweinchen- und Säuglingsskorbut untersucht, aber keine anormalen Befunde erheben können.



Monaten, die übrigen 5 konnten drei Monate (die ganze Versuchszeit) am Leben erhalten werden. Sogar die letzten zeigten Gewichtsverlust. Von 25 Tieren, in einer anderen Versuchsreihe, starben die Tiere nach 4—14 Tagen, wobei Zellulosezusatz keinen Effekt, wohl aber Malzextrakt und ein alkoholischer Auszug aus gekeimter Gerste eine deutliche Wirkung hatten. Rondoni und Montagnani (370) führten vergleichende Versuche mit Mais, Hafer und Fasten aus. Meerschweinchen zeigten bei Mais mildere Skorbutsymptome als Tiere bei Hafer.

Besonders interessant war die Arbeit von Ingier (371), der die Wirkung der Ernährung auf trächtige Meerschweinchen untersuchte. Auch hier hatte eine Diät aus Hafer und Wasser bestehend einen skorbuterzeugenden Einfluß auf den Embryo. Wurde diese Diät in der späteren Periode der Trächtigkeit angefangen, so wurden keine pathologischen Veränderungen in den Knochen gefunden. Eine kurze Ernährung mit der Milch der skorbutischen Mütter verwandelt den latenten Skorbut in die aktive Form. Bei trächtigen Tieren entwickelt sich die Krankheit schneller und mit deutlicheren Symptomen als bei den nichtträchtigen und führt im ersten Stadium der Trächtigkeit zum Tode. Ingier hat ebenfalls eine fettige Degeneration der Nerven bei diesen Meerschweinchen festgestellt.

Experimentelle Bedingungen zur Erzeugung des experimentellen Skorbuts. Die Diät, die am meisten zur Erzeugung dieser Krankheit angewandt wird, besteht aus Hafer. Hafer soll nach den Untersuchungen von McCollum, Simmonds und Pitz (372) arm an vollwertigem Eiweiß, Salzen und A-Vitamin sein. Es ist zweifellos wahr, daß unter den Bedingungen wie Holst arbeitete, die Meerschweinchen bald den Appetit verlieren und unter skorbutischen Erscheinungen mit Hungersymptomen gemischt, zugrunde gehen. Deswegen bedeutete es einen Fortschritt, wenn man nach dem Vorgehen von Miss Chick und Miss Hume (373) den Tieren einen Zusatz von sterilisierter Milch verabreicht. Dieser Zusatz verzögert kaum die Entwickelung des Skorbuts, bessert aber den Allgemeinzustand der Tiere bedeutend und entsprach den Ideen über den Nährwert des Hafers, die von McCollum und seiner Schule vertreten waren. Die Erzeugung des experimentellen Skorbuts hat keine Schwierigkeiten mehr in sich, speziell nach dem Einführen des Milchzusatzes und die Versuche gestalten sich sehr einfach. Cohen und Mendel (374) empfehlen zu diesem Zwecke Tiere von 110—250 g Gewicht. Diese Autoren geben an, daß Lebertran keinen Einfluß auf den Skorbut hat, so daß eine Komplikation mit Rachitis nicht zu befürchten ist. Skorbut konnte auch bei Sojabohnenmehl erzeugt werden, wenn man es mit Zellulose und Salzen vervollständigt; von Vitaminen A und B ist genug darin enthalten. Hess und Unger (375) benutzten Hafer, Heu und Wasser (dazu kann noch Lebertran hinzugesetzt werden) als basale Diät und fanden, daß dabei Meerschweinchen von 200—300 g Gewicht in 2—3 Wochen an Skorbut erkranken.



Segawa (375a) erzeugte die Erkrankung durch Verfütterung von Kindermehlen.

Im Lister Institut in London, wo gegenwärtig viele Arbeiten an Meerschweinchen gemacht werden, wurde die ursprüngliche Methode von Holst und Frölich dahin modifiziert, daß eine Diät, aus Hafer, Kleie und 60 ccm Milch bestehend, an Meerschweinchen von 350 g Gewicht verabreicht wird. Die Milch wird während einer Stunde im Autoklaven auf 120° erhitzt. Bei dieser Nahrung wachsen die Tiere in normaler Weise während 15 bis 50 Tagen, worauf nach etwa 20 Tagen die ersten Skorbutsymptome zu sehen sind. Die Tiere verlieren an Gewicht und nach 30—40 Tagen tritt, an Folgen von akutem Skorbut, der Tod ein. In Gegenwart von genügend C-Vitamin ist das Wachstum kontinuierlich.



Abb. 30. Längsschnitt einer skorbutischen Meerschweinchenrippe, mit Fissuren, Blutungen im Periost und blassem Mark (nach Holst und Frölich).

Die Symptome, die schon zum größten Teil von Holst und Frölich beschrieben worden sind, sind wie folgt: die Mahlzähne werden lose, mit Blutungen im Zahnfleisch. Manchmal wurde nur eine bläuliche Hyperämie beobachtet und nur in wenigen Fällen Ulzerationen. Blutungen wurden außerdem konstant in den Weichteilen der Kniegegend und unter dem Periost der vorderen Enden der Rippen gefunden.



Abb. 31. Skorbutisches Meerschweinchen (Face-ache position), nach Medical Research Committee (England).

Oft ist die Verbindung zwischen den Rippen und dem Knorpel gelockert, oft tritt auch eine Ablösung der Epiphysen der Röhrenknochen ein, besonders der Tibiae. Ferner wurden Duodenalgeschwüre, Knochenbrüchigkeit, Hämaturie und Ödeme beobachtet. Zu diesen Symptomen gesellen sich nach Miss Chick und Mitarbeitern (376) noch eine große Schmerzhaftigkeit und Schwellungen der Gelenke, die schon in den ersten Stadien zur Beobachtung kommen. Das Tier nimmt eine charakteristische Stellung ein („Skorbut-Stellung"),

indem es auf einer Seite liegt und das schmerzende Glied in die Luft ausstreckt. In anderen Fällen wieder liegt das Tier mit dem Kopfe auf dem Boden des Käfigs, eine Stellung, die durch Schmerzen in den Kiefern und im Zahnfleisch bedingt ist („Scurvy face-ache position" der englischen Forscher).

Sobald die Zähne lose werden, verweigern die Tiere die Nahrung und der Tod kann ein paar Tage darauf eintreten. Wird nun aber den Tieren eine nicht zur völligen Heilung ausreichende Menge C-Vitamin verabreicht, so erholen sie sich, beginnen zu wachsen, ohne daß die Gelenke normal werden. Ein reichlicher Zusatz von C-Vitamin vor dem Versuche übt nach Hess (377) keinen Einfluß auf die Entstehungszeit des Skorbuts aus, d. h. es scheinen im Körper keine Reserven dieses Vitamins zu bestehen.



Abb. 32. Skorbutischer Femur eines Meerschweinchens. Blasses Mark und atrophische Trabekulae (nach Holst und Frölich).

Nach dem Tode wird Rarifikation der langen Knochen mit Frakturen zwischen der Epiphyse und der Diaphyse beobachtet. Auch in den Rippen kommen Frakturen vor.

Die Knochen zeigen Ossifikationsstillstand sowie Atrophie des fertigen Knochengewebes und der Ossifikationszonen; das Knochenmark verliert an den Diaphyseenden seinen lymphoiden Charakter, wird zellarm, mitunter homogen („Helles Mark"). Hess und Unger (378) machen auch darauf aufmerksam, daß sie beim Skorbut Rosenkranz beobachtet haben, was Rachitis vortäuschen kann. Rondoni und Montagnani (l. c. 370) beschrieben pathologische Untersuchungen an Meerschweinchen, die mit Mais gefüttert wurden. Die Erscheinungen decken sich mit denen beim experimentellen Skorbut, obwohl sie etwas milder ausfielen. Die Organe, die am meisten verändert gefunden wurden, waren die Milz, Schilddrüse und Nebennieren, weniger das Zentralnervensystem, Leber, Organe der Verdauung, Nieren und Knochenmark, noch weniger das Myokardium und die Lungen. Die Veränderungen in der Schilddrüse und Nebennieren gehen Hand in Hand mit einer Hypertrophie der Langerhansschen Inseln einher. Schilddrüse und Milz zeigte Sklerosis, die Nebennieren eine Verminderung der Lipoide und Zeichen der Atrophie und Degeneration im Cortex. Rondoni (379) beobachtete schon, daß die Nebennieren zwar vergrößert sind, doch weniger Adrenalin enthalten. Dies bedeutet einen großen Unterschied zwischen Skorbut und Beriberi; bei dieser letzten Krankheit ist die Adrenalinmenge vermehrt. Rondoni glaubt, daß das Bild des Maidismus (Maisfütterung) von Skorbut und Pellagra verschieden ist. McCarrison (380) untersuchte den Einfluß der Diät aus Hafer und überhitzter Milch. Während das Gewicht der normalen Nebennieren bei Meerschweinchen etwa 0,467 g beträgt, war das Gewicht beim Skorbut im Mittel etwa 0,955 g. Histologisch wurde darin eine hämorrhagische Infiltration (diese

ist vielleicht an der Vergrößerung der Drüse schuld?) und Atrophie der zellulären Elemente von Cortex und Medulla gefunden. Trotz der Größe der Drüse ist die Adrenalinmenge vermindert und beträgt etwa die Hälfte des normalen Wertes. Die Adrenalinmenge per g des Tiergewichtes sinkt bis auf ein Viertel. Diese Zeichen treten auf, wenn äußere Skorbutsymptome noch nicht zu sehen sind. La Mer und Campbell (381) aus dem Laboratorium von Sherman konnte McCarrisons Resultate völlig bestätigen. Die Schilddrüse kann nach McCarrison (l. c. 295) eine Vergrößerung durch Infiltration erfahren. Außerdem wurde von McCarrison (382) gefunden, daß die Harnblase pathologisch verändert wird. Entzündungen der Mukosa und Muskularis der Blase und Zeichen der Degeneration im Epithelium kommen zur Beobachtung, vergesellschaftet mit einer blutigen Infiltration.

Was den Stoffwechsel beim Skorbut anbelangt, so sind wir im Besitze von Daten von Baumann und Howard (383), die eine Differenzierung vom einfachen Hungern gestatten. Die Tiere wurden mit Hafer ernährt und der anorganische Stoffwechsel verfolgt. Stickstoff, Schwefel und Phosphorausscheidung waren verringert, Natrium und Chlor blieben unbeeinflußt, Kalium wurde retiniert, Kalzium- und Magnesium-Ausscheidung vergrößert gefunden. Diese Autoren waren imstande die für den infantilen Skorbut typische „weiße Linie“ von Fränkel zu beobachten. Zum Vergleich können die an normalen Meerschweinchen gewonnenen Zahlen von Smith und Lewis (384) herangezogen werden.

Durch Bestimmen der Alkalireserve des Blutes dieser Tiere waren McClendon, Cole, Engstrand und Middlekauff (385) imstande zu zeigen, daß der Skorbut der Meerschweinchen nichts mit Azidose gemeinsam hat. Zu demselben Resultat ist der Verfasser auch früher (l. c. 368) durch Verabreichen von Natriumbikarbonat angelangt.

Lewis und Karr (386) haben das Blut und Organe von skorbutischen Tieren viel reicher an Harnstoff gefunden als bei Kontrolltieren. Diese Zahlen konnten durch Hunger oder Wasserverarmung nicht erklärt werden. Karr und Lewis (387) studierten die Größe der konjugierten Phenolausscheidung. Die erhaltenen Zahlen waren normal und daher erscheint der Schluß unberechtigt, daß beim Meerschweinchenskorbut eine abnorme bakterielle Zersetzung im Darme stattfindet.

Nach McCollum und Parsons (387a) verhält sich der Präriehund (Cyromys ludovicianus) in seinem Bedürfnis an C-Vitamin nicht dem Meerschweinchen, sondern der Ratte analog.

Kaninchen.

Kaninchen wurden viel seltener zur Lösung von Vitaminfragen herangezogen. Dies hat seinen Grund darin, daß diese Tiere gegenüber Vitaminmangel sehr wenig empfindlich sind, wie wir uns auch persönlich überzeugt

haben (l. c. 368). Wir haben z. B. in der ersten Auflage berichtet, daß Kaninchen länger als 3 Monate allein bei Hafer leben können und in ihrem Verhalten große individuelle Schwankungen zeigen. Die Erklärung dafür liefert vielleicht die Arbeit von Portier und Randoin (l. c. 217). In diesen Versuchen wurden Kaninchen bei Kohl und Karotten gehalten, die im Autoklaven eine Stunde auf 125° erhitzt wurden. Diese Tiere starben gewöhnlich nach 11—17 Tagen unter Symptomen einer Avitaminose. Als diese Versuche an einem größeren Tiere wiederholt wurden, konnte dies Resultat nicht mehr erhalten werden. Das Tier wurde während 3 Monaten beobachtet und nahm während dieser Zeit sogar an Gewicht zu. Diese Beobachtung fand keine Erklärung, bis eines Tages bemerkt wurde, daß das Tier Exkremente fresse. Nun wurden 2 Versuchsreihen angestellt, in welchen eine Reihe als Zusatz zu der Nahrung Exkremente von anderen, auch bei devitaminisierter Nahrung gehaltenen Kaninchen, erhielt. Die Tiere, die Exkremente erhielten, blieben über 100 Tage gesund und zeigten Gewichtsvermehrung. Die Verfasser erklären dieses Resultat in der Weise, daß mit den Fäzes Bakterien erhalten werden, die symbiotisch die Vitamine für das Tier bereiten. Es darf aber auch nicht vergessen werden, daß Fäzes allein Vitamine enthalten können wie wir an einer anderen Stelle sehen werden. Doch ist die Beobachtung von Portier und Randoin für uns von erheblichem Interesse.

Schaumann (l. c. 2) glaubte bei Kaninchen, die mit Mais gefüttert wurden, experimentelle Beriberi erzeugt zu haben, die durch Hefe oder Katjang-idjoe-Bohnen geheilt werden konnte. Da Mais sehr reich an B-Vitamin ist, so ist wahrscheinlich dieser Zustand mit Skorbut verwechselt worden. Abderhalden und Lampé (l. c. 25) haben eine Paresis bei einem mit Reis ernährten Kaninchen sehen können. Beriberi jedoch ist nie einwandfrei bei Kaninchen erzeugt worden. Dagegen ist Skorbut bei diesen Tieren schon von Holst und Frölich (l. c. 36) beschrieben worden, identisch mit Skorbut der Meerschweinchen. Im Gegensatz dazu betrachten Morgen und Beger (388) die Erkrankung der mit Hafer ernährten Kaninchen als eine Azidosis, die durch Verabreichung von Kalziumkarbonat und Natriumbikarbonat beseitigt werden kann. Mit diesen Zusätzen lebten einige von diesen Tieren bis zu 190 Tagen, öfter unter Gewichtsvermehrung, Ich (l. c. 368) habe diese Arbeit nachgeprüft und mich überzeugen können, daß Zusatz von Alkali wirklich appetitanregend und lebensverlängernd wirkt, aber nicht vor dem Tode zu schützen vermag. Zu denselben Resultaten sind auch McClendon, Cole, Engstrand und Middlekauff (l. c. 385) gelangt. Kurijama (389) fand, daß die Alkalireserve des Blutes sehr davon abhängt, ob die Nahrung base- oder säurebildend ist, doch mit Recht machen McClendon, v. Meysenbug, Engstrand und King (390) darauf aufmerksam, daß Kurijamas Resultate durch Skorbut kompliziert waren, da er seine Tiere mit Hafer fütterte.



Aus dem Gesagten ersehen wir, daß Kaninchen kaum zum Studium von Skorbut verwendbar sind. Nach den Angaben von Nelson und Lamb (391) sollen Kaninchen geeignet sein um Keratomalazie zu studieren. Zwei Kaninchen wurden mit Handelskasein, Dextrin, Laktose, Weizenkeimen, Salzmischung und einem alkoholischen Extrakt von Alfalfagras gefüttert; es entwickelte sich nach 60 Tagen eine Augenerkrankung bei ihnen, die von diesen Autoren als identisch mit Keratomalazie aufgefaßt wurde. Eines der Tiere konnte durch Butterzusatz geheilt werden.

Katzen.

Schaumann (l. c. 2) fütterte zwei Katzen mit denaturiertem Fleisch, das im Autoklaven mit Soda auf 120° erhitzt wurde. Das eine Tier ging nach 42 Tagen, das andere nach 58 Tagen unter vollständiger Lähmung zugrunde. Es scheint nach den neueren Angaben, daß die von Schaumann beobachtete Erscheinung wirklich Beriberi darstellt. Die Versuche wurden nämlich von Weill, Mouriquand und Michel (392) wieder aufgenommen, die zeigen konnten, daß dieselben Symptome sowohl mit ausgekochtem wie mit sterilisiertem Fleisch ausgelöst werden. Während Tiere mit kleinen Mengen von frischem Fleisch nach 45 Tagen starben, wurden mit sterilisiertem Fleisch nervöse Symptome schon nach 35—39 Tagen erzielt. Voegtlin und Lake (393) haben bei Katzen mit fettfreiem Fleisch, das mit 10% Sodalösung während 3 Stunden auf 120° erhitzt wurde, eine typische Beriberi hervorrufen können. Die Beriberisymptome ließen sich mit B-Vitamin sehr schnell, manchmal schon nach 12 Stunden vollständig beseitigen. Der Krankheit kann auch durch tägliche Verabreichung von 2 ccm autolysierter Hefe per Kilogramm Gewicht vorgebeugt werden, aber nicht durch Zusatz von 5% Butter oder 10% gereinigtem Kasein. Mit Ochsenfleisch, das ohne Sodazusatz erhitzt wurde, blieben die Tiere gesund, mit Ausnahme der Schwangerschaft- und Laktationsperiode, wenn die Vitaminbedürfnisse größer werden. Osborne, Wakeman und Ferry (l. c. 102) fanden allerdings sehr wenig B-Vitamin im mageren Ochsenfleisch und daß paarmaliges Auskochen mit Wasser diese Substanz bis auf Spuren entfernt. Auch über Bedürfnisse der Katzen an A-Vitamin ist vor kurzer Zeit berichtet worden. Settles (393a) studierte den Einfluß des Milchfettes, während Mackay (393b) diese Tiere zum Studium der experimentellen Rachitis heranzuziehen versucht hat. Die erhaltenen Resultate waren vorläufig nicht sehr eindeutig, doch gelang es nicht bei diesen Tieren Rachitis zu erzeugen. Tozer (393c) hat die Tiere von Mackay anatomisch untersucht und Veränderungen gefunden, die nicht sehr von denen verschieden sind, die beim experimentellen Skorbut der Meerschweinchen wie auch beim Mangel von A-Vitamin angetroffen werden.



Löwen.

Bland-Sutton (394) beobachtete Rachitis bei jungen Löwen in Gefangenschaft, wenn sie zu früh entwöhnt und mit rohem Fleisch gefüttert wurden. Scheinbar bestand ein Mangel an A-Vitamin, da die Tiere mit Milch und Lebertran geheilt wurden.

Hunde.

Hunde werden jetzt oft zu Vitaminstudien benutzt und aus diesen Gründen wollen wir dieser Tierart etwas mehr Platz widmen. Speziell für die experimentellen Arbeiten an Rachitis ist dieses Tier wichtig geworden.

Stoffwechselversuche an Hunden haben wir teilweise schon im historischen Teil besprochen. Hierbei kam es öfters vor, daß die Autoren unerkannte und unbeabsichtigte Versuche mit Vitaminmangel ausführten. Nehmen wir z. B. eine Arbeit aus dem Jahre 1886 von Kahn (395), der die Folgen des Chlorhungers studieren wollte. Als Nahrung wurde ausgekochtes Fleisch gewählt und Kahn beschrieb eine Anzahl von Symptomen des Chlorhungers, unter anderen Blut im Mageninhalt, was vielleicht auf verringerte kapilläre Resistenz bezogen werden kann. Ähnliche Versuche wurden auch von Trappe (396) mit ausgekochtem Fleisch ausgeführt, um die Bedeutung der Magensalzsäure zu studieren. Versuche zu denselben Zwecken wurden auch von Rosemann (397) und auch Bönniger (398) bei einer Diät von ausgekochtem Fleisch gemacht. Von Bönniger wurde die Beobachtung gemacht, daß die Tiere das Futter verweigerten und Erbrechen, Apathie und Angst zeigten. Merkwürdigerweise sollten alle diese Symptome zurückgehen, wenn Natriumbromid verabreicht wurde. Pflüger (399) beobachtete Enteritis bei Hunden, die mit fettarmem, sterilisiertem Fleisch gefüttert wurden.

Von Wolfgang Heubner (400) und seiner Schule (Lipschütz, Durlach) wurde eine ganze Anzahl von Arbeiten über die Bedeutung des Phosphors an Hunden gemacht, die wohl heute nicht viel mehr als historisches Interesse besitzen Die gewöhnliche zu diesem Zwecke gebrauchte Nahrung bestand aus Tapioka oder weißem Reis, Eiereiweiß, Palmin, Rohrzucker und Salzen. Heubner glaubte in dieser Weise eine phosphorarme Nahrung zu verwenden, während er in Wirklichkeit mit einer vitaminfreien Diät zu tun hatte. Unter dem Einfluß meiner Arbeiten hat Heubner die Sachlage später erkannt und den Vitaminen einen Platz eingeräumt. Aus der Arbeit von Schmorl (401), der pathologisch-anatomische Untersuchung dieser Hunde unternahm, läßt sich vielleicht ersehen, daß in den Versuchen von Heubner eine gemischte Avitaminose erzeugt wurde. Bei jungen Hunden waren rachitische Erscheinungen im Vordergrund, doch ist es nicht

klar, ob die Knochenveränderungen skorbutischen oder rachitischen Ursprungs waren oder auch gemischte Formen darstellten.

Noch weniger zufriedenstellend waren die Arbeiten von Masslow (402), der dieselbe Frage wie Heubner an Hunden studierte und fast dieselbe experimentelle Diät anwandte. Obwohl die Arbeiten um das Jahr 1913 ausgeführt wurden, wußte Masslow offenbar noch nichts von der Bedeutung der Vitamine. Die einzige für uns interessante Beobachtung, die von ihm gemacht wurde, war die allgemeine Verarmung des Tierkörpers an anorganischen Bestandteilen bei einer Nahrung, die tatsächlich vitaminfrei war.

Wenn wir jetzt zu der Besprechung von Arbeiten, die sich in bewußter Weise mit der Vitaminfrage beschäftigten, übergehen, so müssen wir vor allem bemerken, daß Hunde gegen Mangel an allen drei Vitamintypen empfindlich zu sein scheinen. Doch obwohl Holst und Frölich (l. c. 36) beim Hunde einen experimentellen Skorbut hervorrufen konnten, scheinen diese Tiere gegen das Fehlen der C-Vitamins am wenigsten empfindlich zu sein. Schaumann (l. c. 2) fütterte Hunde mit denaturiertem Fleisch und beschrieb beriberiähnliche Erscheinungen mit Paresen und Veränderungen an Rachen und Zunge. Diese letzte Erscheinung ist eher als skorbutischer Natur anzusehen. Doch behauptete Schaumann (403), daß alle diese Symptome durch Hefetherapie beseitigt werden können und da die Hefe kein C-Vitamin enthält, so müßte es sich um Beriberi handeln. Es muß jedoch bemerkt werden, daß die Angaben über Beriberi bei Hunden nicht gleichlautend sind. Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) geben an, daß es ihnen nicht gelungen ist durch Fütterung mit weißem Reis Beriberi oder Skorbut zu erzeugen; die Tiere litten nur an allgemeiner Unterernährung, während Voegtlin und Lake (l. c. 393) bei Hunden bei Soda-extrahiertem Fleisch eine wahre Beriberi beschrieben haben.

Karr (404) studierte die Bedeutung der Vitamine an Hunden, die mit Speck, Rohrzucker, Salzgemisch und Eiweiß in Form von Kasein oder Weizengluten gefüttert wurden. Nach 3—9 Wochen verweigerten die Tiere die Nahrung. Hier wurde beobachtet, daß erwachsene Hunde jedenfalls nur wenig A- und C-Vitamin benötigen, da Hefe allein in Mengen von 0,1 g den Appetit der Tiere wieder normal machte, während eine Gabe von 0,2 g Beriberi in 8—12 Stunden zu heilen vermochte. Die Eiweißausnutzung schien durch B-Vitamin nicht beeinflußt zu werden. Studien über den Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und dem B-Vitamingehalt der Nahrung wurden von Cowgill (404a) gemacht.

Wenn wir nun zu rachitisähnlichen Erkrankungen beim Hunde übergehen, so kommen wir zu einer aus dem Jahre 1889 stammenden Arbeit von Stilling und v. Mering (405), die Hunde mit ausgekochtem Fleisch und Fett fütterten, um das Wesen der Osteomalazie und kalziumarmen Nahrung zu studieren. Die Versuche dauerten 126 Tage. Hebrant und Antoine (406) beschrieben eine typische Osteomalazie beim Hunde. Guérin (407) beobachtete

bei fleischgefütterten jungen Hunden Rachitis, während Tiere desselben Wurfes, die gesäugt wurden, davon frei blieben. Manche von den obengenannten Versuchen wurden bei einer nicht nur vitaminarmen, sondern auch kalziumarmen Nahrung ausgeführt und die beschriebenen pathologischen Veränderungen waren nichts anderes als Osteoporosis. Die Arbeit von Roloff (407a) aus dem Jahre 1879 wie auch die Mitteilung von Reimers und Boye (407b) gehören zu dieser Kategorie. Bull (408) beschreibt ein massenhaftes Auftreten von Rachitis bei jungen Hunden in Adelaide, Australien, die mit gekochtem Fleisch und Kopfweide (pollard) ernährt wurden.

Doch unser Hauptinteresse in diesem Kapitel beanspruchen die systematischen Untersuchungen von E. Mellanby (l. c. 95). Dieser Forscher fütterte junge Hunde im Alter von 5—8 Wochen mit Nahrungsgemischen von verschiedener Zusammensetzung, die arm an A-Vitamin waren. Sie erwiesen sich als mehr oder weniger zur Erzeugung von Rachitis geeignet und zum Schluß wurden die folgenden zwei Nahrungsgemische zu diesen Zwecken gewählt:

	Diät A	Diät B		Diät A	Diät B
Magermilch . . .	175 ccm	250—350 ccm	Hefe	10 g	5—10 g
Weizenweißbrot 70 %	Ad libitum	Ad libitum	Apfelsinensaft .	—	8 ccm
Leinöl	10 ccm	10 ccm	NaCl	1—2 g	1—2 g

Etwa 200 Hunde wurden zu diesen Studien benutzt; die Tiere wurden zuerst 6 Monate auf dem Nahrungsgemische gehalten, später kürzer als es sich herausstellte, daß Hunde bei der Diät B schon nach 6 Wochen rachitische Erscheinungen entwickelten. Mellanby hat das Verhalten verschiedener Futtermittel animalischen und vegetabilischen Ursprungs untersucht und gefunden, daß die, die gegen Rachitis schützten, sich durch Reichtum an A-Vitamin auszeichneten. Doch wirkte auch fettarmes Fleisch entschieden verzögernd auf die Entstehung der Rachitis. Schnellwachsende Hunde schienen am raschesten der Krankheit zu unterliegen, was wahrscheinlich beweist, daß aktives Wachstum mehr A-Vitamin beansprucht.

Symptomatologie. Die Ossifikation der Knochen geht in anormaler Weise vor sich, die Knochen biegen sich, die Ligamente werden lose und bringen die Deformitäten noch stärker zum Vorschein.

Schwellungen der Knochenepiphysen waren leicht bemerkbar und je nach der Schwere der Erkrankung entwickelten sich Deformitäten des Brustkastens mit einem typischen Rosenkranz. Die Tiere waren gegen Infektionen sehr wenig resistent, waren apathisch und lethargisch und zeigten eine große Unwilligkeit zu heftigeren Anstrengungen und dies zu einer Zeit, wenn die existierenden Knochenveränderungen noch nicht dafür verantwortlich sein konnten. Diese Erscheinung war durch Herabsetzung des Muskeltonus verursacht.

Nach dem Tode wurden die Knochen sehr arm an Kalzium gefunden und zeigten im Röntgenbilde eine für Rachitis charakteristische Erscheinung, wie aus der Abbildung 34 zu ersehen ist. Das Tier erhielt die rachitiserzeugende Nahrung. Die Ungleichförmigkeit der Knochenepiphysen und das öfters vorkommende osteoide Gewebe sind die zwei hauptsächlichen Symptome. Edward und May Mellanby (408a) haben gefunden, daß bei fettreichen Diäten und besonders bei Butterzufuhr eine Hyperplasie der Schilddrüse auftritt. Das Gewicht der Drüse kann das fünffache oder sogar mehr des normalen Wertes betragen. Die Hyperplasie, die der Graves Krankheit analog ist, tritt besonders dann auf, wenn die Hunde wenig körperliche Bewegung haben, fehlt dagegen, wenn Hunden Lebertran verabreicht wird. Diese Resultate wurden von denselben Autoren (408 b) auf die menschliche Erkrankung übertragen und es waren bei einigen Patienten durch Einschränkung der Fettzufuhr und Verabreichen von Lebertran vielversprechende Erfolge zu verzeichnen. Nach Henderson (408c) enthielten Muskeln der rachitischen Hunde weniger Kreatin als die der normalen.



Abb. 33. Rachitis bei jungem Hund, (nach Mellanby, Medical Research Committee [England]).



Abb. 34. Röntgenogramm der Extremität eines rachitischen Hundes (nach Mellanby, Medical Research Committee [England]).

Die Bedeutung der Versuche von Mellanby für die Erkenntnis des Wesens der Rachitis wird noch bei der Besprechung dieser Krankheit behandelt.

Zum Schluß wollen wir noch eine Arbeit von Chittenden und Underhill (l. c. 28) besprechen. Diese Autoren ernährten Hunde mit gekochten Erbsen, Zwieback und Baumwollsamenöl und sahen eine Erkrankung entstehen, die sie als analog zu der menschlichen Pellagra auffaßten. Die Krankheit entwickelte sich nach 2—8 Monaten, wobei sich größere Quantitäten von Erbsen als weniger schädlich erwiesen. Die Krankheit konnte durch Fleischzusatz geheilt werden und bestand in Ulzerationen des Maules, das von Geschwüren bedeckt war; das ganze Enteron war hämorrhagisch. Außerdem wurde ein großer Gewichtssturz und ein eigentümlicher Gang und Diarrhoe beobachtet. Wenn ein Teil der Erbsen durch Kasein ersetzt wurde, dann erschienen die Symptome eher. Dies zeigt vielleicht, daß es sich hier um Vitaminmangel handelte, indem die Erbsen etwas, aber nicht genügend Vitamin enthielten. Diese Arbeit ist, soweit es mir bekannt ist, von anderen Autoren noch nicht wiederholt worden.

Haustiere.

Wir kommen nun zu der Besprechung der Haustiere, unter welchen wir Ziegen, Schafe, Pferde, Ochsen und Schweine betrachten wollen. Hier kommen wir zu Fragen, die oft noch nicht ganz klar sind, aber eine enorme Bedeutung in sozialer und ökonomischer Hinsicht besitzen. Wir haben sehr wenig genaue Kenntnisse über den Vitaminbedarf dieser Tiere. Dagegen begegnen wir in vielen Weltteilen Krankheiten, die obwohl ätiologisch noch nicht aufgeklärt, immerhin einige Anhaltspunkte dafür geben, daß sie den Avitaminosen angehören könnten. Es handelt sich in den meisten Fällen um Erkrankungen, die in der Natur in großer Zahl entstehen und daher unser besonderes Interesse beanspruchen.

Ziegen und Schafe.

Experimentelle Untersuchungen an diesen Tieren sind zuerst von Schaumann (l. c. 2) gemacht worden. Ein Ziegenbock erhielt Mais und weißen Reis, magerte stark ab und zeigte nach der Meinung von Schaumann Paresen, obwohl Mais sicherlich genug B-Vitamin enthält. Das Tier erhielt dann Hefe, Katjang-idjoe-Bohnen und Grünfutter (das letzte während eines Monats) als Zulage und nahm wieder an Gewicht zu. Dieser Einfluß wurde der Hefe und den Bohnen zugeschrieben, obwohl dem Grünfutter vielleicht eine größere Bedeutung zukam. Dieser Versuch war nicht klar und deshalb besitzt er keine Bedeutung. Henriques und Andersen (409) ernährten Ziegen parenteral mit abgebautem Fleisch, Glukose, Natriumazetat und Salzen. Es wurde während 20 Tagen eine bedeutende Stickstoffanlagerung erzielt. Diese Autoren erhitzten dann das Nahrungsgemisch 20 Minuten bei 110° und konnten konstatieren, daß damit Stickstoffgleichgewicht nicht

mehr erzielt werden konnte, wohl aber wenn die Temperatur 100° nicht überstieg. Diese Resultate wurden auf die Hitzelabilität des Tryptophans zurückgeführt. Fingerling (410) ernährte Lämmer mit anorganischen und organischen Phosphorverbindungen, wobei keine prinzipiellen Unterschiede konstatiert werden konnten. Fingerling zog den richtigen Schluß, daß die oft beobachtete fehlerhafte Ernährung mit anorganischen Phosphorverbindungen nicht auf die Form des Phosphors, sondern auf die Zusammensetzung des Futters selbst zu beziehen ist.

Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) waren nicht imstande durch Reisfütterung bei Schafen und Ziegen eine Avitaminose zu erzeugen. Diese Tiere vertrugen die Reisdiät besser, wenn ein Zusatz von autoklaviertem Heu oder Stroh verabreicht wurde. Gelegentlich kam Enteritis zur Beobachtung, die jedoch nach der Meinung dieser Autoren nichts mit der Diät zu tun hatte. Die Bedürfnisse an B-Vitamin schienen jedenfalls sehr klein zu sein.

Wir kommen jetzt zu den natürlich vorkommenden Ernährungsstörungen. Solche wurden von Hoare (411) in Form von Ödemen beschrieben, die sich bei ungenügendem Futter und schlechten klimatischen Bedingungen entwickeln. Eine Krankheit „Staggers" genannt wurde bei Schafen von Jones und Arnold (412) aus Südamerika beschrieben. Es ist eine nervöse Störung, die durch Konsum von grobem Gras (Poa argentina) bei Schafen wie auch bei Pferden und Kühen verursacht wird. Über ihre Ätiologie waren die Autoren nicht im Klaren. Sie scheinen sich mehr der toxischen Anschauung zuzuneigen. Die beobachteten Symptome waren allgemeine Schwäche, Muskeltremor, merkwürdige Bewegungen des Kopfes, Steifheit der Glieder, vorübergehende Paralyse mit spastischen Erscheinungen, speziell nach vorangehender Erregung, Störung des Sehvermögens und Konjunktivitis. Die Krankheit konnte experimentell durch Fütterung von Pampagras bei dafür empfindlichen Tieren erzeugt werden. Die Zeit, die dazu nötig war um die Erkrankung hervorzurufen, schwankte zwischen 2 und 21 Tagen und betrug im Mittel etwa 10 Tage, wobei auch oft spontane Heilungen vorkamen. Durch Diätwechsel ließ sich stets eine Heilung herbeiführen. Junge Tiere waren viel empfindlicher als ausgewachsene und die Krankheit ist auf ein Grasgift zurückgeführt worden, das in allen Jahreszeiten darin vorkommt und in allen Teilen der Pflanze gleichmäßig vorhanden ist. Post mortem der Tiere ergab nichts Positives und es ließen sich keine Anhaltspunkte über das Wesen des Toxins gewinnen. Reid und Aston (413) sahen eine Knochenkachexie bei Schafen, die sie auf Mangel von anorganischen Bestandteilen der Nahrung zurückführten.

Bei Renntieren sah Ibele (414) eine Erkrankung, die „Lecksucht" genannt wird und die von Ibele (414a) und Christmann (414b) auf Mangel an Kaliumsalzen zurückgeführt wird. Als Therapie werden kalireiche Molassen empfohlen.

Es ist schwer, ohne diese kranken Tiere selbst gesehen zu haben, sich ein Urteil über das Wesen der Erkrankungen zu bilden. Die Beobachtung, daß die Krankheit in einem Falle schon nach zweitägiger Fütterung hervorgerufen werden kann, würde entschieden gegen eine Avitaminose sprechen, wenn nicht die Autoren ausdrücklich betonen würden, daß dies nur bei empfindlichen Tieren möglich ist. Diese geringe Resistenz kann, theoretisch wenigstens, durch eine vorangehende mangelhafte Ernährung bedingt sein.

Schweine.

Die Ernährung dieser Tiere wurde von zwei Gesichtspunkten aus studiert, erstens von Tierzüchtern in bezug auf Nahrungserfordernisse, zweitens von Laboratoriumsforschern in bezug auf die Vitamine. Es ist wahr, wie Evvard (415) es betont, daß wenn man diesen Tieren die freie Wahl der Nahrung gestattet, der natürliche Instinkt den Tieren die richtige Ernährungsweise diktiert. Verschieden davon sind die Bedingungen im Winter, wenn man den Tieren die fertige Nahrung vorlegt. Hart und McCollum, sowie ihre Mitarbeiter, studierten die genauen Nahrungserfordernisse der Schweine in bezug auf Wachstum, Erhaltenbleiben und Fortpflanzung. Solche Studien sind bereits 1908 von Hart, McCollum und Fuller (416) veröffentlicht worden. Sie konnten zeigen, daß Schweine, mit Reis und gewaschener Kleie gefüttert, an Osteoporosis litten, während solche bei nichtgewaschener Kleie nicht diese Erkrankung zeigten. Damals wurde der Schluß gemacht, daß mit Wasser die Phosphorverbindungen ausgewaschen wurden, was natürlich heute nicht mehr ganz zutrifft. Hart und McCollum (417) sahen, daß zwischen Weizen und Mais große Unterschiede in bezug auf Wachstumsmöglichkeit besteht. Während die Tiere bei Weizen nur das Gewicht von 100 englischen Pfund erreichten, haben sie bei Mais das Gewicht von 200 bis 300 Pfund erreicht. McCollum (418) fütterte junge Schweine mit Weizen, Hafer und Mais und fand, daß sich Kasein sowie Magermilch als eine besser nutzbare Eiweißquelle erwies. Nach 3 Monaten gingen die Tiere erheblich zurück und McCollum läßt die Frage offen, ob dieser Zustand auf Salzmangel, Vitaminmangel oder auf die Gegenwart einer toxischen Substanz zu beziehen war. Hart und McCollum (419) konnten junge Schweine bei Mais oder Gluten nicht dauernd am Leben erhalten, während Kasein- oder Milchzusatz das Wachstum erheblich verbesserte. Hart und Steenbock (420) untersuchten eine Reihe von pflanzlichen Produkten unter Zusatz von solchen tierischer Abstammung und kamen zu der Erkenntnis, daß Reis, Weizen, Mais, Kartoffel und Kohl einen geringen Nahrungswert besaßen; ob hier die Vitamine eine Rolle spielten, wurde nicht weiter untersucht. Ferner suchten in einer weiteren Arbeit ebenfalls Hart und Steenbock (421) die Frage zu entscheiden, ob die Gegenwart oder Mangel an Vitaminen dabei eine Rolle spielte. Zu diesem Zwecke wurden diesmal erwachsene Schweine sehr lange

Zeit bei Körnern wie Mais und Hafer gehalten. Mitunter kam es doch zu krankhaften Erscheinungen wie Steifheit in den Extremitäten und Schwierigkeit sich fortzubewegen und besonders kam es zu diesen Zuständen, wenn die Tiere trächtig wurden oder ihre Jungen zu stillen anfingen. Eine große Anzahl von Jungen kam tot zur Welt. Kamen diese Erscheinungen nicht beim ersten Wurf zum Vorschein, so waren sie beim zweiten Wurf bemerkbar. In den meisten Fällen konnte eine Besserung beobachtet werden, wenn die Körnerdiät durch ein Maisalfalfagemisch ersetzt wurde, das viel vitaminreicher ist. Die Ernährungsfehler wurden aber hauptsächlich auf die unzweckmäßige Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile zurückgeführt. Diese exakten Versuche sind besonders wichtig für die Erkenntnis der Ätiologie mancher praktisch sehr folgereichen Erkrankungen des Viehbestandes, die neuerdings sehr viel auf Giftwirkung zurückgeführt werden. Wir sehen doch, daß es bei einer Stallfütterung sehr leicht zu Ernährungsfehlern kommen kann, ohne daß es nötig erscheint eine toxische Ursache dafür anzunehmen.

Die Überlegenheit von Magermilch allen anderen Nahrungsgemischen gegenüber wurde auch in einer Anzahl von Arbeiten von Klein (422) berichtet. Dieser günstige Einfluß läßt sich entweder durch ein besser geeignetes Eiweiß, Vitamingehalt oder beide Faktoren erklären.

Trotz aller dieser und der noch weiter zu besprechenden Arbeiten sind wir über den Vitaminbedarf der Schweine noch nicht genau unterrichtet. Das hängt damit zusammen, daß Versuche, in welchen nur der Vitaminfaktor fehlt und alle anderen Faktoren berücksichtigt sind, noch kaum bekannt sind. In jeder der hier besprochenen Arbeit handelt es sich wahrscheinlich um Mischsymptome, die kein einwandfreies Urteil über die Nahrungsbedürfnisse dieser Tiere erlauben. Es ist dies um so mehr schade, als das Schwein, ein allesfressendes Tier, sich besonders zum Studium der Ernährung beim Menschen eignet.

Schon im Jahre 1907 beschrieben Holst und Frölich (l. c. 36) Symptome bei reisgefütterten Schweinen, die als Mischformen von Beriberi und Skorbut betrachtet wurden. Da dem weißen Reis alle drei Vitamine fehlen, ist es unmöglich zu sagen, welches Vitamin für diese Tiere am wichtigsten ist. Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) dagegen konnten keine spezifischen Symptome bei dieser Fütterung beobachten. In einem Falle wurden Gallensteine gefunden, in anderen Fällen kam Enteritis zur Beobachtung, die vielleicht als Zeichen einer Avitaminose aufzufassen ist. Plimmer (422a) hat Skorbut bei Schweinen bei gekochter Nahrung beobachtet, eine Erkrankung, die durch Füttern von ungekochter Nahrung geheilt wurde. Green (423) führte Versuche mit einer kalziumarmen Nahrung aus und fand auf diese Weise zwei Arten von Unterernährung: eine Art hängt mit Eiweiß zusammen, das sich qualitativ als unzureichend erwies, die zweite Art konnte

auf eine mangelhafte Eiweiß- und Salzzufuhr zurückgeführt werden. Die Tiere befanden sich in einem schlechten Ernährungszustand, zeigten Defekte im Knochenwachstum mit mangelhafter Verkalkung. Ersatz von Speck durch Butter übte keinen günstigen Einfluß aus. Es ist eine der wenigen Arbeiten über die Ernährung der Haustiere, in welcher dem A-Vitamin eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Eine andere Arbeit, in welcher die Autoren für die Gegenwart von A-Vitamin in dem Nahrungsgemisch sorgten, stammt von Hart, Miller und McCollum (424). Eine typische Zusammensetzung der Nahrung, die von diesen Autoren gebraucht wurde, bestand aus 95,5 Teilen Weizenfutter, 2,5 Teilen Weizen-



Abb. 85. Beriberiähnliche Erkrankung bei Schweinen, die mit einer Nahrung aus 45 Teilen Mais, 45 Teilen Hafer, 10 Teilen Ölsamenpreßkuchen und 5 Teilen Butter bestehend, ernährt wurden (nach Hart, Miller und McCollum).

gluten, 2 Teilen Butter, Dikaliumphosphat und Kalziumlaktat. Bei dieser Nahrung entwickelten die Tiere Symptome, die große Ähnlichkeit mit Beriberi hatten.

Unter anderen wurden pathologische Veränderungen im Rückenmark aufgefunden, die fettige Degeneration zeigten. Die Symptome kamen ungefähr nach 9 Monaten zum Vorschein, wenn Gewichtssturz, Schwierigkeiten der Fortbewegung, struppige Behaarung, schweres Atmen und Muskeltremor beobachtet wurden. An den Extremitäten wurde Steifheit und ein Nachschleppen der Beine gesehen; wurde den Tieren wieder auf die Beine geholfen, so sanken sie wieder in die Kniee. Da zu dieser Zeit McCollum die Existenz des C-Vitamins vollständig negierte, wurde die gebrauchte Nahrung als eine vollständige betrachtet und die Erkrankung auf die toxische

Wirkung des Weizens zurückgeführt. Zusatz von einer vollständigen Milch hatte nur wenig Effekt auf das Allgemeinbefinden der Tiere, dagegen wirkte ein Zusatz von Alfalfagras in der Weise, daß die Tiere den normalen Zustand völlig erlangten. In allen diesen Versuchen war das Wachstum unterbrochen, wenn das Allgemeinbefinden der Tiere schlechter wurde. Es scheint uns, daß sich ohne weitere stichhaltige Beweise die Toxizität des Weizenkornes nur schwer akzeptieren läßt. Es erscheint nicht unmöglich, daß in allen benutzten Nahrungsgemischen die Menge des A-Vitamins zu knapp bemessen war, während das C-Vitamin fast vollständig fehlte. Versuche, diese Vitamine zuzusetzen, wurden nicht angestellt.

Mit Produkten, aus Baumwollsamen gewonnen, verhält es sich natürlich anders. Diese enthalten eine toxische Substanz, die Gossypol genannt wird. Solche Produkte an Schweine verfüttert führen den Tod, den Angaben Roberts (425) entsprechend, in 50—80 Tagen herbei. Aber auch in diesen Fällen soll nach Rommel und Vedder (426) ein Vitamindefizit bestehen. Dieses Futter löste bei diesen Tieren nach 8—15 Tagen ein Krankheitsbild aus, das der hydropischen Form der menschlichen Beriberi entsprechen sollte; es bestand eine weitgehende Analogie mit den Symptomen, die sich bei Schweinen nach Verfütterung von weißem Reis entwickeln.

Trotz dieser Reihe von Versuchsresultaten sind wir über die Vitaminbedürfnisse der Schweine noch nicht im klaren und wir müssen weitere Angaben darüber abwarten.

Pferde.

1908 haben Friedberger und Froehner (427) eine Ödemkrankheit bei Pferden und Ochsen beschrieben, die schwere Arbeit in den Zuckerrübenraffinerien leisteten und dabei mit Rübenrückständen gefüttert wurden. Diese Rückstände zeichnen sich durch einen sehr geringen Eiweißgehalt, der nur $^1/_2$% ausmacht, sehr wenig Trockensubstanz (5%) und hohen Wassergehalt (95%) aus. Diese Nahrung, die außer dem Eiweiß wahrscheinlich auch in bezug auf andere Bestandteile mangelhaft war, zusammen mit der schweren Arbeit und hohem Wassergehalt des Futters, war an der Entstehung dieser Erkrankung schuld. Ähnliche pathologische Zustände wurden ebenfalls von Hutyra und Marek (428) bei Pferden beobachtet.

Scheunert, Schattke und Lötsch (429) sahen eine Krankheit bei Pferden, die an Osteomalazie erinnerte, in den armen Gebirgsgegenden Sachsens. Kawakami (430) sah bei Pferden eine Krankheit, die „sukumi“ oder „gokusukumi“ genannt wird, und die entsteht, wenn diesen Tieren Reis, Gerste und Hafer verabreicht wird. Die Krankheit zeigt gewisse Analogie mit experimenteller Beriberi der Tiere und beginnt mit Darm-Magenbeschwerden. Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) fütterten Pferde über 6 Monate mit weißem Reis ohne ein Zeichen einer Avitaminose zu erblicken. Dies ist

umso merkwürdiger, als der weiße Reis außer an B-Vitamin noch an Eiweiß, Salzen und A-Vitamin arm sein soll.

Kühe und Ochsen.

Im Jahre 1913 ist meine Aufmerksamkeit auf südafrikanische Rindererkrankungen von dem leider zu früh verstorbenen Dr. Donald Macauley gelenkt worden, die dort unter dem Namen Stijfziekte und Lamziekte bekannt sind. Beim Durchlesen der einschlägigen Literatur konnte ich sehen, daß ähnliche Krankheitszustände in allen Weltteilen bekannt sind. So berichtete Stewart[1]) (431) über eine Erkrankung, die meistens in Australien unter dem Namen „Rickets“ bekannt ist. In den armen Gebirgsgegenden Sachsens ist nach dem Bericht von Lötsch (432) ein pathologischer Zustand, Stallmangel genannt, garnicht selten. Er soll durch Futter verursacht sein, das arm an Salzen ist. Diese schwere Stoffwechselstörung erinnert sehr an die menschliche Rachitis und Osteomalazie. Aus Neu-Seeland kommt ein Bericht von Aston und Reakes (433) über progressive Anämie, die dort unter der lokalen Bezeichnung „Bush-sickness“ geht. Es soll durch Mangel an Salzen entstehen und von Lamziekte unterschieden sein.

Diesen natürlich vorkommenden krankhaften Zuständen gegenüber verfügen wir über Erfahrungen, die experimentell durch Füttern des Rindes gewonnen wurden. Russel und Morrison (434) fanden, daß Rinder mit Hafer, Stroh und Butter oder auch mit Kasein, Butter und Haferstroh gefüttert, eine miserabel aussehende Nachkommenschaft zur Welt bringen. Dieser Zustand wurde nicht als eine Avitaminose sondern als durch Kalziummangel verursacht angesehen, da ein Zusatz dieser Salze den Zustand dieser Tiere bedeutend zu bessern vermochte. Fleischmann (435) sah, daß Kälber mit Heu gefüttert, oft erkrankten und stellte sich die Aufgabe, die chemischen Veränderungen zu studieren, die bei dem Trocknen des Grases vor sich gehen. Er konnte tatsächlich beweisen, daß das Lezithin, Phosphoproteide wie auch das Eiweiß dabei eine Zersetzung erleiden. Da jedoch der Gesamtstickstoff keine Änderung zeigte, können wir annehmen, daß in den anorganischen Bestandteilen ebenfalls keine Verluste zu finden waren. Wir könnten hier die wahre Veränderung in dem Verlust von Vitaminen durch das Trocknen suchen.

Einen etwas anderen Gedankengang finden wir in der Arbeit von Henry (436). Bei der Besprechung einer australischen Rinderkrankheit, die er „Impaction paralysis“ nennt und die an Lamziekte erinnert, führt er die Ursache der Erkrankung auf die Armut des Bodens an Kalzium und Phosphor mit darausfolgender Phosphorarmut der Nahrung zurück. Die Krankheit kommt am Schlusse der Dürresaison an Orten vor, wo die Vegetation durch die australische Kaninchenplage geschädigt worden ist. Das Vorkommen der

[1]) Stewart war geneigt, die Erkrankung als eine Avitaminose anzusehen.



Krankheit entsprach den Orten, an denen eine abnorme Lust Knochen zu fressen bestand und wo auch seit einiger Zeit Osteomalazie herrschte. Ein guter Heilerfolg wurde durch Verabreichen eines nahrhaften Futters z. B. von Magermilch erzielt. Wir haben schon früher die interessante Auffassung von Davis (l. c. 195) besprochen, der die Bodenarmut in erster Linie als Ursache der Krankheiten der Haustiere beschuldigt. Es ist uns klar, daß, wenn die Vegetation durch äußere Ursachen so kümmerlich wird, daß sie den Tieren nicht mehr genug Kalzium und Phosphor bietet, dieser abnorme Zustand wohl auch Defekte an anderen wichtigen Nahrungsbestandteilen wie Vitaminen verursachen kann. Es darf auch nicht vergessen werden, daß es bei den Avitaminosen oft zu einer Verarmung an anorganischen Bestandteilen kommt und diese Erscheinung das Tier dazu bestimmen kann, einen besonderen Hunger auf Knochen oder auch andere kalzium- und phosphorreiche Materialien zu zeigen. So z. B. teilt Forbes (437) mit, daß Haustiere oft ein abnormes Verlangen nach Mineralstoffen besitzen. Schwein und Rind fressen manchmal große Mengen von Knochenmehl, worauf sich ihr Gesundheitszustand bessert. Viehzüchter wissen, daß der Zustand der Knochen bei Pferden von dem Futter und in letzter Linie von der Bodenbeschaffenheit abhängig ist. Place (438) glaubte nicht nur Erkrankungen vom Beriberitypus beim Rinde zu sehen, sondern auch skorbutähnliche Zustände beim Rind, Pferd und Schaf, infantilen Skorbut beim Kalb und Schaf und Erkrankungen vom Pellagratypus mit Haut- und Magen-Darmsymptomen.

Stijfziekte und Lamziekte. Diese Krankheiten des Rindes und der Ziegen sind in Südafrika sehr verbreitet und wurden von Theiler (439) beschrieben. Diese Erkrankungen, besonders Lamziekte, sind dort von so großer ökonomischer Bedeutung geworden, daß eine ganze Anzahl von bedeutenden Forschern unter der Leitung von Sir Arnold Theiler sich der Lösung dieser Frage widmete. Das Lamziekteproblem ist in manchen stark befallenen Gegenden so akut geworden, daß es sich wegen der großen Sterblichkeit nicht mehr lohnte die Viehzucht zu betreiben.

Stijfziekte ist von den beiden Krankheiten die viel weniger untersuchte, wahrscheinlich aus dem Grunde, weil ihr eine geringere praktische Bedeutung zukommt. Es ist eine Knochenerkrankung junger Tiere, die sich durch Schwellungen der Gelenkenden, der Metatarsal- und Metakarpalknochen, in zweiter Linie der Epiphysen der langen Knochen auszeichnet. Diese Schwellungen sind schmerzhaft und, da die vorderen Extremitäten besonders befallen sind, sucht das Tier sie nach Möglichkeit zu entlasten und läuft mit nach vorne gerückten Hinterbeinen und gewölbten Rücken umher. Muskelschwäche und abnorme Appetittendenzen (pica) gehören ebenfalls zu den Symptomen dieser Krankheit. Die Temperatur bleibt normal. Die Diaphysen der erkrankten Knochen sind beim Durchschneiden tiefrot und von blutig-seröser Flüssigkeit durchflossen.



Einige Formen der Stijfziekte ähneln der Lamziekte sehr, ohne daß, nach der Meinung von Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278), ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen besteht. Theiler gibt zu, daß Stijfziekte vielleicht eine Avitaminose ist. Ließe sich dies bestätigen, so wäre es für die Erklärung des Lamziekteproblems von Bedeutung, denn es könnte als Beweis dafür dienen, daß die Ernährung des Rindes an manchen Orten von Süd-Afrika zu wünschen übrig läßt. Wie dem auch sei, läßt sich, nach den mir zugänglichen Angaben, die Stijfziekte durch Diätänderung heilen, besonders sollen hier gutes Gras, grüne Gerste und grüne Hirse von Erfolg begleitet sein. Es ist uns leider unbekannt geblieben, ob die Krankheit überhaupt eine Avitaminose ist, und wenn dies der Fall sein sollte, ob sie durch Mangel von Vitamin A oder C bedingt ist.



Abb. 36. Stijfziekte (nach Theiler).

Lamziekte oder Gal-Lamziekte. Die Geschichte der Lamziekteforschung ist für uns besonders instruktiv, da sie uns zeigt, wie leicht es ist, von einem Extrem ins andere zu fallen. In den Zeiten der großen Popularität der Vitaminlehre ist man dazu geneigt, jeden krankhaften Zustand, der eine Analogie zu den schon bekannten Avitaminosen zeigt, zu derselben Krankheitsgruppe zuzuzählen. Lamziekte, ist nach dem jetzigen Stande der Forschung wenigstens, keine Avitaminose und sie wäre in unseren Ausführungen nicht am Platze, wenn nicht eine Möglichkeit bestehen würde, daß eine der ätiologischen Phasen dieser Erkrankung durch Vitaminmangel verursacht sein könnte.

Diese Erkrankung befällt alle Rassen des Rindes ohne Einfluß des Geschlechtes. Junge Tiere, kalbende Kühe oder milchende Tiere scheinen aber besonders empfindlich zu sein. Lamziekte entsteht besonders nach langen Dürreperioden und besteht in Paralysen und Kontrakturen, die durch Entartung des peripheren und Zentralnervensystems bedingt sind und die in grober Weise an die Geflügelberiberi erinnern. Wir finden hier Paralysen der Vorder- und Hinterbeine, Opisthotonus, Dysphagie und Parese der Zunge. Zu den Frühsymptomen gehören Appetitmangel und Pica (abnorme Appetitneigungen), Speichelfluß, Milchverlust, Konstipation oder auch Diarrhoe. Temperaturen scheinen stets subnormal zu sein. Der gewöhnliche Verlauf ist subakut, dauert einige Wochen; dabei können sich die Tiere scheinbar erholen um einen zweiten Anfall zu erliegen. Trotz der Heilung können die Kontrakturen noch längere Zeit bestehen bleiben. Akute Formen sind von 2—7 tägiger Dauer, doch kommen auch foudroyante Formen zur Beobachtung,

in welchen scheinbar vollständig gesunde Tiere binnen 10—20 Stunden in einen komatösen Zustand verfallen, der bei einer subnormalen Temperatur zu Tode führt. Von südafrikanischen Farmern wird häufig dieser Zustand mit einem anderen verwechselt, der „Poverty" genannt wird und eine Art der Unterernährung darstellt. Dieser Zustand „Poverty" könnte eventuell auch eine verborgene Avitaminose sein.

Pathologische Anatomie der Lamziekte. Die Befunde sind besonders von Hedinger (440) beschrieben worden. Sie bestehen in Hydro thorax, Ecchymosen der Pleura, des Epikards, des Endokards und der Thymus. Hyperämie wurde in allen abdominalen Organen, in der Mukosa des vierten Magens, Gedärmen und Lungen gesehen. Ein mäßiges Hydroperikardium kommt oft zur Beobachtung. Enteritis des Dünndarms mit Hämorrhagien und Aszites sowie einer Dilatation des Herzens verknüpft, gehören nicht zu den Seltenheiten. In den Knochen dagegen konnten makroskopisch wenigstens keine Veränderungen aufgefunden werden.

Ätiologie. Wir können uns leicht vorstellen, daß bei der enormen praktischen Bedeutung dieser Erkrankung keine Mühe gespart wurde, um ihre Ursache aufzudecken. Eine der älteren Theorien von Theiler (l. c. 439) bestand in der Annahme von Toxinen im Grase. Diese Theorie wurde von Viljoen (441) experimentell nachgeprüft, indem er eine ganze Anzahl von Tieren mit Grasarten fütterte, die aus Lamziektegegenden stammten. Die Versuche verliefen negativ. Die Infektionstheorie wurde von Spruell (442) auf ihre Bedeutung geprüft, indem Kühe und Ziegen meistens intravenös mit dem Blute, Lymphdrüsenmaterial, Aszitesflüssigkeit der kranken Tiere injiziert wurden. Auch hier verliefen die Versuche resultatlos. Mitchell (443) und Walker (444) versuchten vergeblich die Krankheit durch das Leichenmaterial von kranken Tieren auf gesunde Tiere zu übertragen. In der ersten Auflage dieses Werkes habe ich die Meinung ausgesprochen, daß die Lamziekte eine beriberiähnliche Erkrankung sei. Diese Ansicht ist von mir 1915 (445) dahin abgeändert worden, daß ich eher eine Analogie mit Rachitis annahm. Trotzdem ist meine erste Ansicht einer sorgfältigen Nachprüfung unterzogen worden und hauptsächlich Stead (446) bemühte sich eine Analogie mit experimenteller Beriberi nachzuweisen. Er fütterte Schweine mit Fleisch, das von Lamziektetieren stammte und glaubte zu finden, daß es ärmer an B-Vitamin als normales Fleisch war. Auch Rinder wurden mit weißem Reis, Samp (ein Produkt aus entschältem Mais), weißem Mehl und Hafer gefüttert und zeigten Pica, Steifheit der Glieder und Schmerzen beim Laufen. Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) haben eine ganze Reihe von Tierspezies, die wir schon an den entsprechenden Stellen besprochen haben, auf ihren Bedarf an B-Vitamin untersucht und zwar kamen Pferde, Hunde, Ziegen, Schafe und Schweine zur Untersuchung. Sie wurden bei einer Diät gehalten, die wesentlich aus weißem

Reis bestand und es konnte in keinem Falle eine Erscheinung hervorgerufen werden, die als experimentelle Beriberi aufgefaßt werden konnte. Speziell wurden Rinder über ein Jahr bei weißem Reis gehalten, ohne daß Beriberisymptome auftraten. Im schlimmsten Falle wurden Erscheinungen angetroffen, die sich mit Befunden von Stead deckten und die als Laminitis betrachtet wurden, die nicht auf Mangel von B-Vitamin zurückgeführt werden konnte. Inzwischen hat auch Stead scheinbar seinen Standpunkt verlassen und neigt sich den neuen Ansichten von Theiler zu[1]. Eine Kuh hat nach ein paar Tagen der Ernährung mit weißem Reis und autoklaviertem Stroh oder Heu ein Kalb zur Welt gebracht, das blind war. Die Bedeutung der Vitaminhypothese wurde von Theiler auf zwei Wegen geprüft. Erstens durch Wiederholung der Versuche von Stead mittelst Verfütterung von an Lamziekte erkrankten Rindern; sichere Zeichen der Verarmung an B-Vitamin konnten nicht gefunden werden. Zweitens wurde der Einfluß von B-Vitaminreichen Produkten studiert. Ein Zusatz von Orypan (Extrakt aus Reiskleie) und Hefe erwies sich ohne Wirkung und wir können daher mit Sicherheit annehmen, daß Lamziekte nicht durch Fehlen des B-Vitamins verursacht sein kann. Versuche mit anderen Vitaminen wurden nicht angestellt.

Inzwischen haben Theiler und seine Mitarbeiter (447) das Wesen der Lamziekte selbst scheinbar völlig aufgeklärt. Sie nehmen an, daß in der Ätiologie dieser Erkrankung 6 Zustände vorhanden sind, die für ihr Auftreten verantwortlich sind und die sich wie Glieder einer Kette zueinander verhalten.

Dieselben sind:

1. Ein Toxin oder Gift, das die Krankheit auslöst.
2. Toxinbildende Saprophyten.
3. Vorhandensein von Leichenmaterial, in welchem das Toxin gebildet wird.
4. Pica oder abnorme Appetitneigung, die die Tiere dazu veranlaßt Leichenmaterial zu fressen, was unter normalen Bedingungen nicht geschieht.
5. Die Art der Vegetation und Bodenbeschaffenheit (und Klima), auf welcher Pica entsteht.
6. Empfindlichkeit der Tiere für das Toxin.

Das Toxin wurde eingehend untersucht und scheint dem Botulinustoxin analog zu sein. Es ist sehr wirksam, indem schon 0,00001 ccm per Kilogramm des Tieres die tödliche Dose darstellt. Lamziekte ließ sich auch experimentell durch Einfuhr des Toxins produzieren. Die Prophylaxe

[1]) Theiler sagt, daß kein Gras so vitaminarm sein könnte, wie die von ihm gebrauchten Nahrungsgemische und glaubt deswegen, daß es sich nicht um eine Avitaminose handeln könne. Das Überleben der Tiere führt er auf Bakteriensymbiose zurück.



und Therapie besteht in der Eliminierung einer der sechs obengenannten Kettenglieder, wenigstens theoretisch. Praktisch erwies sich aber, daß der beste Angriffspunkt die Pica darstellt und da uns dieser Zustand so wie so am meisten interessiert, wollen wir uns diesem Thema zuwenden.

Pica. Es hat sich in Südafrika herausgestellt, daß sich nicht nur beim Rind dieser Zustand entwickeln kann, sondern man kann ihn auch an Straußen, Ziegen und Hausgeflügel konstatieren. Pica soll ein nervöser Zustand sein, der nur da auftritt, wo die Bodenbeschaffenheit so ist, daß das Wasser die oberen Schichten rasch passiert. Dadurch soll im Boden eine Phosphorverarmung eintreten, die ihrerseits eine phosphorarme Vegetation erzeugen soll. Pica selbst ist nicht gefährlich und wird es nur dann, wenn die Tiere infizierte Leichen zu fressen bekommen. Dieser Zustand läßt sich nachweisen, wenn man den Tieren faule Knochen vorlegt. Nehmen sie diese auf, dann ist die Diagnose der Pica gesichert.

Therapie der Pica. Zur Bekämpfung der Pica kann eine allgemein variierte Diät benutzt werden, die die Erkrankung in einem Monat heilt. 2 Pfund Weizenkleie heilt sie in 3 Wochen und 112 g Knochenmehl soll dieselbe Wirkung entfalten können. Außerdem wird die Darreichung von Kalziumphosphat, Natriumphosphat und sogar Phosphorsäure im Trinkwasser warm empfohlen.

Ätiologie der Pica. Wie wir eben gesehen haben, wird von Theiler als Hauptursache der Pica eine Phosphorarmut der Nahrung angenommen, zu gleicher Zeit vielleicht zu viel Kalzium in der Nahrung, obwohl wohl zugegeben wird, daß auch andere diätetische Faktoren noch eine Rolle spielen können. Theiler gibt auch zu, daß eine Analyse der Nahrung für Phosphor Zahlen liefert, die in den Grenzen der angenommenen Bedürfnisse solcher Tiere entsprechen und schlägt deshalb vor, daß die angenommenen Zahlen einer Revision unterzogen werden müssen. Wir wissen allerdings aus dem Studium der Avitaminosen, daß es bei solchen Zuständen oft zu einer negativen Bilanz der anorganischen Bestandteile kommen kann; speziell bei der Rachitis sehen wir oft eine negative Bilanz des Kalziums und des Phosphors und es wurde oft behauptet, daß die Zufuhr von Phosphor (ich erinnere nur an den Phosphorlebertran, Hypophosphite usw.) in diesem Zustand eine deutliche Besserung erzeugen kann. Dasselbe kann bei der Pica der Fall sein. Das Tier hat vielleicht genug Phosphor in der Nahrung, vermag ihn aber nicht zu retinieren, weil in der Nahrung z. B. das A-Vitamin fehlt. Eine Zufuhr von Phosphor, in irgendwelcher Form, kann vielleicht zu einer zeitweisen Besserung führen, und kann vielleicht im Lichte der modernen Lamziekteansichten auch vor dieser Erkrankung schützen, indem die Tiere nicht das Leichenmaterial fressen. Aber die Ursache der Pica und die Stoffwechselerkrankung kann fortbestehen bis eine bessere Jahreszeit kommt und die Vegetation sich erholt. Denn es konnte deutlich gezeigt werden,

daß Pica nur in gewissen Jahreszeiten entsteht, wenn die Vegetation kümmerlich wird. Ist dies der Fall, so können in solcher Vegetation auch außer den Salzen die Vitamine fehlen. Denn eine normale Vegetation sollte den Tieren alles bieten, was zur Erhaltung des Lebens nötig ist. Das gleichzeitige Entstehen von Unterernährung in Form von „Poverty“ und auch vielleicht von Stijfziekte in Lamziektegegenden, weist auf tiefgehende, diätetische Defekte der lokalen Vegetation hin. Die Frage der Picaätiologie kann nur durch exakte Versuche und besonders Stoffwechselversuche aufgeklärt werden. Solche exakten Untersuchungen scheinen noch vollständig zu fehlen. Vor allem muß untersucht werden, ob die Stoffwechselstörung selbst durch Zufuhr von Phosphor beseitigt werden kann und vor allem muß untersucht werden, wie sich die Wirkung der A- und C-Vitamine, die wohl in einer kümmerlichen Vegetation in suboptimalen Mengen vorhanden sein können, gestaltet. Die Wirkung dieser Vitamine auf die Pica ist noch ebensowenig untersucht worden.

Affen.

Zu Vitaminstudien wurden zur Zeit nur die niederen Affen angewandt und zwar stammt die erste Angabe darüber von Schaumann (l. c. 2), der einen Affen mit gewässertem weißem Reis fütterte, wobei das Tier nach 74 Tagen zugrunde ging. Vor dem Tode waren Paresen der hinteren Extremitäten vorhanden, die Freßlust hatte abgenommen und das Tier zeigte einen Gewichtsverlust von 27 %. Die histologischen Nervenbefunde waren nicht sehr typisch für experimentelle Beriberi und es mangelte in diesem Falle an einem Kontrollversuch unter Zusatz von B-Vitamin, um zu beweisen, daß dieser Zustand wirklich durch Fehlen dieser Substanz verursacht war. Shiga und Kusama (448) beschrieben eine echte Beriberi bei Affen mit Anasarka, Hydroperikardium und Ödem der Lungen, während Noë (449) durch Reisfütterung keine Beriberi bei diesen Tieren zu erzeugen vermochte. McCarrison (450) suchte ebenfalls durch Verfüttern von autoklaviertem gemahlenem, weißem Reis bei Macacus sinicus Beriberi zu erzeugen, während in einem anderen Versuche Butter zugesetzt wurde. Die erste Gruppe starb im Mittel nach 23,4 Tagen und die zweite (mit Butter) nach 15 Tagen. Keines der Tiere vermochte länger als 100 Tage am Leben zu bleiben. Obwohl typische Beriberi oder Ödem nicht zur Beobachtung kamen, wurden die klinischen Symptome aus progressiver Anämie, gastrointestinalen Störungen und progressiver Asthenie bestehend, als Folge einer Avitaminose betrachtet. Magen, Darmwände und Omentum waren sehr dünn und hatten ihren Fettgehalt eingebüßt. Es wurden hyperämische, nekrotische und entzündliche Veränderungen darin aufgefunden, die in dem ganzen gastrointestinalen Kanal nachweisbar waren. Außerdem kamen degenerative Erscheinungen im neuromuskulären Apparat der Gedärme zur Beobachtung, die zur Erweiterung



des Magens und anderer Darmpartien führten. Auch nekrotische Erscheinungen in den sekretorischen Schichten und Verminderung der gegen Infektion schützenden Elemente waren deutlich zu sehen. Diese Versuche brauchen natürlich nicht nur auf das Fehlen des B-Vitamins zurückgeführt werden, da in den benutzten Nahrungsgemischen auch das C-Vitamin fehlte.

Größere Bedeutung erlangte der Affe zum Studium des Skorbuts, nachdem Hart (451) und später Hart und Lessing (452) diese Erkrankung bei Affen beschrieben haben. Junge Affen, die mit kondensierter gekochter Milch, Reis und Weißbrot gefüttert wurden, entwickelten einen Zustand, der sich in seinen Symptomen vollständig mit dem infantilen Skorbut deckte, während bei erwachsenen Affen die erhaltenen Symptome mehr dem Skorbut der Erwachsenen ähnlich war. In ihrem Buch geben sie eine ausgezeichnete Darstellung der Symptome und der pathologisch-anatomischen Befunde (mit vorzüglichen Abbildungen), so daß wir den Leser für nähere Angaben auf das Werk selbst verweisen müssen. Besonders sind dort die Veränderungen an den Knochen genau beschrieben worden. Die Versuche von Hart wurden von Talbot, Todd und Peterson (453) und dann ein paar Jahre später von Harden und Zilva (454) bestätigt. Diese letzten Autoren haben Skorbut mit einer Nahrung erzeugt, die nur Spuren von B-Vitamin enthielt, schlagen aber vor, daß es in künftigen Versuchen wünschenswert erscheint, daß die Nahrung genügend A- und B-Vitamin enthält. Dies ist, auch unserer Meinung nach, sehr wichtig, denn bei den Vitaminstudien muß man dafür sorgen, daß nur ein einziger Faktor fehlt. Harden und Zilva waren imstande, die Krankheit durch Antiskorbutika zu heilen. In einer späteren Arbeit zeigten Harden und Zilva (455), daß es 2 Monate dauert, um Skorbut beim Affen zu erzeugen. Die von ihnen benutzte Nahrung bestand aus 300 g Reis, 50 g Weizenkeimen, 2 g Salzmischung und 5 g Butter. Schon 2 ccm frischer Apfelsinensaft täglich per os genügen, um die Tiere vor Skorbut zu schützen. Wurden geringere Dosen angewandt, dann erkrankten die Tiere an Skorbut, mit Paralysen der hinteren Extremitäten, die als eine Pseudo-Paralyse bezeichnet wurde. Interessant ist es, daß ein Affe bedeutend weniger C-Vitamin als das Meerschweinchen bedarf. Ein Affe von 2—3 kg Gewicht braucht davon so viel, wie ein Meerschweinchen von 300—400 g Gewicht.

Unter anderen wurde von Hart und Lessing (l. c. 452) ein linksseitiger Exophtalmus mit hochgradigem hämorrhagischen Ödem des oberen Augenlides beschrieben. Dieselbe Beobachtung wurde auch von Zilva und Still (456) gemacht.

Chemische Studien über den Mineralstoffwechsel der skorbutischen Affen wurden von Howard und Ingvaldsen (457) ausgeführt. In vorliegendem Falle wurde die Erkrankung mit kondensierter Milch in 4 Monaten

produziert. Verlust von Salzen, der gewöhnlich beim Menschen- und Meerschweinchenskorbut so deutlich ist, ließ sich hier nicht nachweisen.

Harden und Zilva (458) berichteten über einen Versuch an 3 Affen, die zwei Jahre alt waren und die 250—300 g Reis, 10 g Hefeextrakt (Marmite), 2 g Salzgemisch und 4 ccm Apfelsinensaft täglich erhielten. Eins dieser Tiere erhielt kein Fett und kein A-Vitamin und entwickelte nach 289 Tagen ein Ödem mit Diarrhöe. Das zweite Tier dagegen erhielt Butter als Zusatz, lebte 299 Tage, worauf der Versuch unterbrochen wurde. Das dritte Tier erhielt Olivenöl und starb nach 262 Tagen ohne charakteristische Symptome. Butterzusatz hatte keinen wachstumsfördernden Einfluß. Da die Nahrung sehr fettarm war und da die Bedeutung des Fettes für den Affen unbekannt ist, wollen die Verfasser weitere Versuche abwarten, um zu entscheiden, welche Rolle dem Vitamin bei der Entstehung dieses Ödems zukommt. Allerdings gibt Hewlett (459) an, daß er 1907 die Erzeugung einiger Ödemfälle beim Affen beschrieben hat, die genug Milch erhielten, um ihren Bedarf an A-Vitamin zu decken, doch konnte es sich um Mangel an B-Vitamin handeln. Im Urin dieser Tiere wurde kein Eiweiß gefunden.

Zum Schluß wollen wir noch erwähnen, daß Chick und Hume (460) einen Zustand beim Affen beschrieben haben, der als identisch mit der menschlichen Pellagra betrachtet wurde. Die benutzte Nahrung bestand aus Zucker, Maisstärke, Salzen und Maisgluten in verschiedenen Mengenverhältnissen, so daß in dieser Weise mehr oder weniger Protein verabreicht wurde. Alle drei bekannten Vitamine waren in der Nahrung vorhanden. Wir werden diesen Versuch noch bei der Ätiologie der Pellagra besprechen[1]).

Für die Forscher, die sich über Ernährungsversuche bei diesen Tieren interessieren, ist es wichtig zu erfahren, wie die Affen von den Händlern wie auch in den zoologischen Gärten in unseren geographischen Breiten gefüttert werden. Schaumann (l. c. 2) gibt an, daß in dem Institut für Schiffs- und Tropenhygiene zu Hamburg Affen auf Brei gehalten wurden, der aus weißem gekochten Reis bestand; als Zusätze erhielten sie Johannisbrot, Erdnüsse und Früchte. Nach eigenen Erkundigungen, die ich im Zoologischen Garten in New-York angestellt habe, bekommen die kleinen Affen täglich gekochten Reis, eine Tasse Milch, Bananen, Apfel, süße Kartoffeln (sweet potatoes), Zwiebeln und Karotten. Einmal wöchentlich erhalten sie ein wenig pulverisierten Schwefel. Für den Schimpansen gibt es 2 rohe Eier in Milch, Bananen, 2 Apfelsinen und ein Dutzend gekochte Pflaumen jeden zweiten Tag. Die Affen lebten bei dieser Kost jahrelang in sehr gutem Gesundheitszustand.

[1]) Auch Koch und Voegtlin (460a) versuchten schon vorher bei Affen Pellagra experimentell zu erzeugen.



Vitaminbedürfnisse beim Menschen.

Nachdem wir die Vitamin- und Nahrungsbedürfnisse bei verschiedenen Tieren verfolgt haben, sind wir dazu vorbereitet, diese Verhältnisse auch beim Menschen zu studieren. Nicht selten sehen wir, daß viele Kliniker sich davor scheuen, die Ergebnisse der experimentellen Tierforschung auf den Menschen zu übertragen und sie haben recht, skeptisch zu sein. Doch müssen wir hier betonen, daß alles, was wir in den vorhergehenden Kapiteln besprochen haben, sich auf eine solide Grundlage stützt. Wir haben hier mit fundamentalen Gesetzen der Zellernährung zu tun, die für alle lebenden Organismen gültig sind. Ebensowenig wie der heutige Kliniker die physiologische Bedeutung des Eiweißes oder gewisser Aminosäuren ignorieren kann, ebensowenig darf er an der Bedeutung der Vitamine für die menschliche Ernährung zweifeln. Wir geben ohne weiteres zu, daß die Avitaminosen beim Menschen sich vielleicht nicht so einfach wie in den Tierexperimenten gestalten. In den letzten vermögen wir die Arbeitsbedingungen so zu wählen, daß wir imstande sind die Bedeutung eines einzigen Bestandteiles in exakter Weise zu studieren. Dies war allerdings sogar in wissenschaftlichen Laboratorien nicht immer der Fall und hauptsächlich deshalb sind wir über die Ernährungsfrage noch nicht vollständig im klaren. Wir waren genötigt, auch hier oft nur empirisch vorzugehen, so daß wir z. B. weißen Reis an Hühner und Tauben verfütterten, ohne damals zu wissen, daß diesem Nahrungsmittel noch andere wichtige Bestandteile außer dem B-Vitamin fehlten. In diesem Stadium waren wir noch, als ich die erste Auflage dieses Werkes niederschrieb. Seit dieser Zeit hat die Vitaminforschung große Fortschritte gemacht, doch blieben viele von den damals erhaltenen Tatsachen bis auf den heutigen Tag mit wenigen Ausnahmen bestehen. Sollte es sich später herausstellen, daß die menschlichen Avitaminosen nicht nur durch das Fehlen des entsprechenden Vitamins, sondern durch andere Nebenfaktoren mitbedingt sind, so behält die Lehre von der Bedeutung der Vitamine für das Leben ihre volle Gültigkeit. Daß die Verhältnisse bei den menschlichen Avitaminosen komplizierter sein können, als dies auf den ersten Blick erscheint, haben wir bereits betont. Kommt es beim Menschen zum Fehlen eines Vitamins, so kann man fast sicher sein, daß dies nicht das einzige Übel der krankheitserzeugenden Diät ist. Neben dem Fehlen des einen Vitamins kann es sich um suboptimale Mengen anderer Vitamine handeln. Ferner kann es zum Eiweiß- und Salzmangel kommen. Außerdem ist es möglich, daß die Mengenverhältnisse der einzelnen Bestandteile nicht richtig sind, ferner ist es auch möglich, (und dies ist wohl in der Praxis sehr oft der Fall) daß das Vitamin zwar in der Nahrung vorhanden ist, doch seine Menge nicht ganz ausreicht. Durch alle diese Faktoren bedingt, dürfen wir uns nicht wundern, daß uns das Bild einer Avitaminose oft etwas verschleiert erscheint. Nehmen wir hier ein konkretes Beispiel, die Rachitis. Obwohl diese Erkrankung bei der wohlhabenden Bevöl-

kerung auch nicht selten ist, kommt sie doch meistens bei den ärmeren Volksschichten vor, wo schlechte Wohnungsverhältnisse usw. neben der diätetischen Ursache, eine Rolle spielen können. Auch kann es sich hier nicht nur um das Fehlen des A-Vitamins handeln, wie dies jetzt als Ursache der Rachitis angenommen wird, sondern es kann sich um einen partiellen Mangel anderer Faktoren handeln, die hauptsächlich dadurch entstehen, daß das Gleichgewicht des Eiweißes und der Kohlenhydrate zugunsten der letzteren gestört ist. Alle diese Bedingungen können uns das klinische Bild der Rachitis, wie wir es kennen, liefern.

Die meisten pathologischen Zustände, die wir als menschliche Avitaminosen bezeichnen, finden ihre Paralelle in den Tierzuständen, die wir schon besprochen haben. Auch sind die Erkrankungen experimentell hervor-

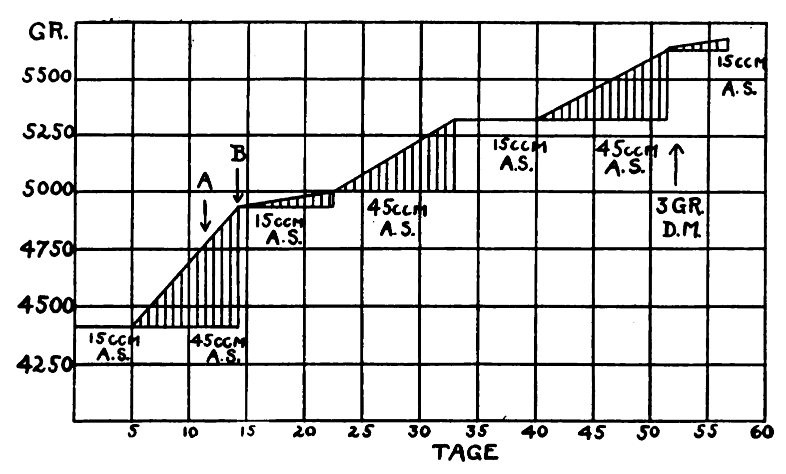


Abb. 37. Große Gaben von Apfelsinensaft (A.S.) geben gleichförmige Gewichtsvermehrungen, während eine Nahrungszulage, sowie kleine Mengen Apfelsinensaft (15 ccm) keinen Effekt zeigen Apfelsinensaft, in welchem das B-Vitamin durch Kaolin entfernt wurde, gab dagegen keine Ausschläge (nach Byfield, Daniels und Loughlin).

gerufen worden und wurden von den besten Fachleuten als identisch mit den menschlichen Avitaminosen betrachtet. Damit ist unser Beweismaterial noch nicht erschöpft. Es sind nämlich auch beim Menschen Versuche in exakter Weise durchgeführt worden, die geradezu die Beweiskraft eines gut angelegten Tierversuches besitzen. Andererseits kennen wir aus der Klinik Fälle, die unter genauer Kontrolle der Nahrungsaufnahme standen, aus welchen Gründen die Entstehungsbedingungen der betreffenden Erkrankungen ganz genau verfolgt werden konnten. Aus allem hier Gesagtem ist es klar, daß wir bei der Besprechung der menschlichen Avitaminosen nicht mehr auf Vermutungen angewiesen sind. Wir sind im Besitze von Beweisen, die es sicher machen, daß der Mensch mindestens dreier Vitamine, nämlich des Antiberiberi (B), antirachitischen (A) und antiskorbutischen (C) Vitamins bedarf.

Besonders aus der Kinderpraxis sind uns Beobachtungen bekannt, die sich mit den Resultaten der Tierforschung vollständig decken. Hier wollen

wir vor allem die Arbeit von Hess (416) erwähnen, der den Einfluß des C-Vitamins auf das Wachstum und Gewicht der kleinen Kinder studierte. Allerdings glauben Byfield, Daniels und Loughlin (l. c. 90), daß seine Resultate auf die Gegenwart des B-Vitamins zurückgeführt werden müssen. Dadurch ist für unsere Zwecke nichts von der Beweiskraft der Versuche von Hess verloren gegangen. Byfield, Daniels and Loughlin konnten zeigen, daß, wenn man Kindern Apfelsinensaft verabreicht, der durch Adsorption mit Kaolin des B-Vitamins beraubt worden ist, keine Wirkung auf

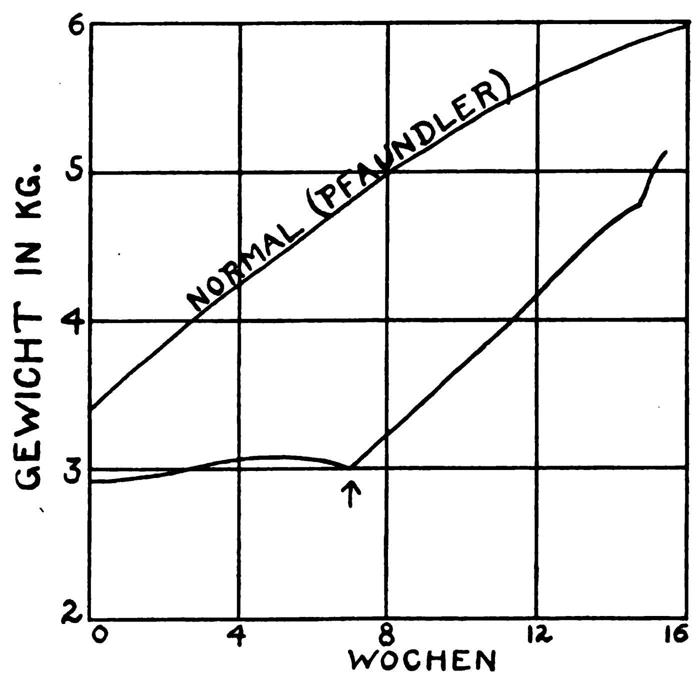


Abb. 38. Einfluß einer Vitaminzulage, aus 50 g Butter und 30 g rohen Rübensaft (Vitamine A und C) bestehend, zu der Kost der Mutter auf das Wachstum der brusternährten Säuglinge (nach Dalyell, durch die Güte von British Medical Journal).

das Wachstum stattfand, während der nicht behandelte Saft einen viel größeren Ausschlag als ein Zusatz einer gleichen Kalorienmenge in Form einer Vermehrung der Grundnahrung bewirkte. Dies ist deutlich aus dem beigelegten Diagramm zu ersehen.

Interessant in dieser Arbeit war es, daß die Versuche an Kindern parallel mit Ratten gemacht wurden und identische Resultate ergaben. Ein zweites Beispiel dieser Art sehen wir in der Arbeit von Frl. Chick und Frl. Dalyell (462), die die Wirkung der Vitamine speziell auf die unterernährten Kinder in Wien studiert haben. Allerdings war auch hier die Wachstumswirkung des C-Vitamins aller Wahrscheinlichkeit nach eigentlich auf den gleichzeitigen Gehalt an B-Vitamin zurückzuführen.

Die Verabreichung des Vitamins an die stillende Mutter mit Einwirkung auf das Wachstum des Kindes, kann ihre Parallele nur in den exaktesten Tierversuchen finden.

Logischerweise sollten wir schon hier mit der Besprechung der menschlichen Avitaminosen, wie Beriberi, Skorbut, Rachitis, Osteomalazie und einiger diskutierbarer Krankheiten wie Pellagra und Hungerödem, beginnen. Auch andere Zustände wie Keratomalazie, Erkrankungen der Zähne, manche

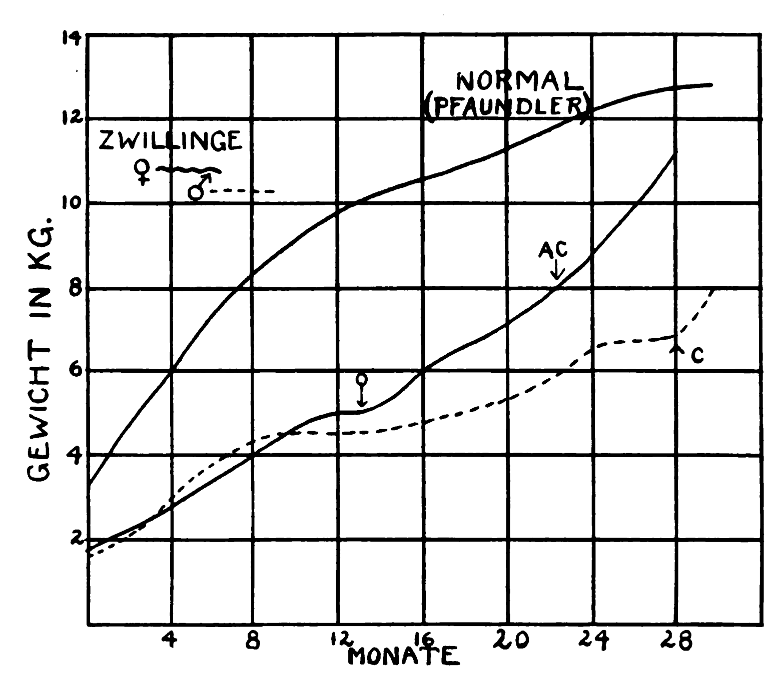


Abb. 39. Skorbutkranke Zwillinge: Knabe und Mädchen. Das Mädchen erhielt (Pfeil) ein Antiskorbutikum in Form von roher Milch, später (AC) Zitronen- oder Rübensaft, Butter und Lebertran. Der Knabe litt viele Monate an subakutem Skorbut und erhielt viel später, C-Vitamin, worauf sein Wachstum schnell vor sich ging. In diesem Falle bestand auch deutliche Rachitis (nach Dalyell, von British Medical Journal zur Publikation überlassen).

Infektions- und konstitutionelle Zustände, die in ihrem Wesen von der Vitaminzufuhr beeinflußt zu sein scheinen, sollten schon hier besprochen werden. Die Anwendung auf die menschliche Pathologie ist begreiflicherweise das Endziel der ganzen Vitaminforschung. Wir glauben aber, daß nach der Besprechung der Chemie und Physiologie der Vitamine sowie des Gehaltes der verschiedenen Nahrungsmittel an diesen wichtigen Substanzen, ferner des Einflusses der Behandlung der Nahrungsmittel vor dem Konsum, der Leser viel eher imstande sein wird, sich ein richtiges Urteil über die Bedeutung der Vitamine für die menschliche Pathologie zu bilden.

Zweiter Teil:

Die Chemie, Physiologie und Pharmakologie der Vitamine.

In den vorhergehenden Kapiteln haben wir Tatsachen besprochen, die uns dazu bewogen haben, zum mindesten drei verschiedene Vitamintypen anzunehmen. Eine große Anzahl von Arbeiten chemischer Art sind schon erschienen, die sich mit dem Wesen dieser merkwürdigen Substanzen befassen, ja man kann sogar sagen, daß kein einziges Gebiet der physiologischen Chemie sich zur Zeit einer solchen Fülle von Publikationen erfreut wie das Vitamingebiet. Es hängt dies damit zusammen, daß sich neue Tatsachen und Beobachtungen mit einer erstaunlichen Leichtigkeit gewinnen lassen. Aus diesen Gründen wird von den meisten Forschern ein tieferes Eindringen in das Gebiet vermieden. Sie begnügen sich in der Regel mit indirekten Schlußfolgerungen. Dieser Zustand der Erwartung eines entscheidenden Fortschrittes auf dem Gebiete der Vitamine bietet den Repräsentanten der destruktiven Richtung eine vorzügliche Gelegenheit, die hier mehr wie auf anderen wissenschaftlichen Gebieten tätig sind, die Lösung unserer Fragen zu hindern. Trotz dieser Schwierigkeiten schreitet die Erkenntnis des Wesens der Vitamine langsam vorwärts und wir können hoffen, daß mit der Wiederaufnahme der wissenschaftlichen Tätigkeit nach dem Kriege das endgültige Ziel, die chemische Isolierung der Vitamine, nicht sehr weit von uns entfernt bleibt.

Eine Frage, die wir hier berühren müssen, betrifft den oft gemachten Vergleich der Vitamine mit den Fermenten. Diese Ansicht wurde besonders durch Seidell (462a) vertreten. Da das Wesen der Fermente trotz langjährigen Studiums noch der Aufklärung harrt, so bildet dieser Vergleich eine schlechte Prognose für das Vorwärtskommen unserer Studien über Vitamine. Zudem finden wir zwischen diesen beiden Körperklassen weitgehende Differenzen. Während wir bei den Fermenten beobachten können, daß bei einem Temperaturintervall, sagen wir zwischen 50—70°, plötzlich eine Triebfeder wie in einem Uhrwerk zerspringt, sehen wir bei den Vitaminen, daß die Inaktivierung mit der Temperaturerhöhung schrittweise vor sich geht. Im allgemeinen tritt die vollständige Zerstörung erst bei einer viel höheren Temperatur als bei Fermenten ein. Die Vitamine erscheinen uns im Vergleich mit Fermenten als relativ einfach gebaute Körper, und es wäre wünschenswert, daß sich mehr Chemiker an das Problem heranwagten.



Wir kommen nun auf die Schwierigkeiten zu sprechen, die sich auf das ganze Vitamingebiet erstrecken. Gehen wir von irgend einem Rohmaterial aus, und setzen wir es mannigfachen chemischen und physikalischen Prozeduren aus, so finden wir gewöhnlich, daß die Vitamine sich als ziemlich resistent erweisen. Wird an dieser Stelle eine chemische Fraktionierung eingeschaltet, so sehen wir, daß nach einigen Operationen die Aktivität teilweise oder auch gänzlich verschwindet. Wir müssen uns deswegen die Frage stellen: Was ist in der natürlichen Kombination vorhanden, das diese Substanzen vor der Zerstörung schützt. Lange Zeit war man der Ansicht, daß es eine Säure ist, die diesen Substanzen die Resistenz verleiht. Dies ist wahrscheinlich jedoch nur teilweise der Fall. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, daß die natürliche Kombination vor einer Oxydation schützt. Dieser Punkt läßt sich experimentell aufklären und daher vermeiden.

Die Hauptschwierigkeit der Isolierung besteht nach meiner Meinung darin, daß die Vitamine in den meisten Ausgangsmaterialien, die bis jetzt angewandt wurden, sich mit großen Mengen inaktiven Materials vergesellschaftet finden. Wir begegnen schon Schwierigkeiten, wenn wir eine geringe Menge einer bekannten Substanz mit größeren Mengen von ebenfalls gut bekannten Substanzen vermischen und dann die Abtrennung vornehmen wollen. Auch hier haben wir es mit dem Gesetz der Massenwirkung zu tun, und nur die Substanzen lassen sich leicht abtrennen, die in großen Mengen in den Gemischen vorhanden sind. Fügen wir noch ein, daß wir hier mit Zellbestandteilen zu tun haben, die uns in ihrem chemischen Wesen noch recht wenig bekannt sind, so wird uns klar, wie das Problem erschwert wird. Wie wenig uns die Bestandteile der Zellen bekannt sind, wird uns bei der Fraktionierung der Vitamine besonders klar. Wir stoßen fortwährend auf Zellbestandteile, die uns total unbekannt sind. Diese Schwierigkeit suchte man zu umgehen, indem Ausgangsmaterialien zur Wahl kamen, die bei einem deutlichen Gehalt an Vitaminen weniger inaktives Material aufwiesen. Auch dieser Weg wird sich wahrscheinlich als trügerisch erweisen, denn werden die Vitamine darin konzentriert, so konzentrieren wir zu gleicher Zeit die Verunreinigungen. Es fehlt uns an einer Methode, die uns erlauben würde, die Vitamine in einer einzigen Operation von dem inaktiven Material zu trennen und die auf eine große Menge Ausgangsmaterial schnell anwendbar wäre. Denn es ist nicht unmöglich, daß die Langsamkeit der gewöhnlichen chemischen Prozeduren sich bei der Isolierung der Vitamine als sehr störend erweisen wird. Handelt es sich z. B. um Ausschluß der Luft, so ist es nicht sehr schwer, dies während zweier Tage zu bewerkstelligen, stellt aber ein neues Problem dar, wo es sich um wochenlange Prozeduren handelt. Dazu gesellt sich noch, daß wir für den Nachweis der Vitamine über keine sichere Farbenreaktion oder pharmakologische Nachweismethode verfügen, die uns eine schnelle Ant-

wort auf die Frage liefern könnte, in welcher Fraktion sich das Vitamin befindet. Es dauert manchmal wochenlang, bis wir darüber Sicherheit haben, und während dieser Zeit müssen die Fraktionen auf weitere Bearbeitung warten. Die Wege, die bis jetzt zur Isolierung der Vitamine betreten worden sind (und das Gesagte gilt fast ausschließlich für das stabilere B-Vitamin), sind die folgenden:

1. Fraktionierung des aktiven Materials nach den bekannten Methoden.
2. Versuche zur Trennung des aktiven Materials durch Löslichkeit und selektive Adsorption.
3. Prüfung auf vitaminähnliche Wirkung von Verbindungen von bekannter oder unbekannter Konstitution.
4. Synthetische Versuche, von Substanzen ausgehend, die bei den Vitaminarbeiten isoliert worden sind.

Zur Zeit hat es keine von diesen 4 Prozeduren zum endgültigen Resultat gebracht, und die erste von diesen Methoden, die die direkteste ist, hat bisher die besten Ergebnisse geliefert. Auf diesem Wege sind einige Fällungsreaktionen gefunden worden, die zu einer Vitaminfraktion führten, die im Vergleich mit der Kompliziertheit des Ausgangsmaterials recht einfach gebaut erscheint. Es ließen sich aus diesen Fraktionen wohldefinierte Substanzen isolieren, die in unreinem Zustande noch über eine sehr deutliche heilende Wirkung verfügten, die aber bei einer weiteren Reinigung viel, wenn nicht die ganze Wirksamkeit verloren. Doch ist es gelungen, *die daraus isolierte Substanz bis zum konstanten Schmelzpunkt umzukristallisieren, ohne daß dabei die Wirkung vollständig verloren ging, und das geschah bei meiner Bearbeitung der Hefe.* Auch hier ist der Einwand berechtigt, daß darin das Vitamin in einer so geringen Menge vorhanden war, daß es den Schmelzpunkt nicht mehr zu beeinflussen vermochte. Nun müssen wir uns fragen, ob wir hier mit inaktivem Material, das das Vitamin absorbiert, oder mit einem oder mehreren Umwandlungsprodukten zu tun haben, die als inaktive Bruchstücke des Vitamins aufzufassen sind. Denn es ist klar, daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß das Vitamin spurlos verschwindet. Wenn das Radium eine vollständige Zersetzung erleidet, so bleibt schließlich inaktives Blei zurück. Es ist nicht unmöglich, daß wir bei dem Vitamin auf ein ähnliches Problem stoßen. In dieser Meinung werden wir noch bestärkt, wenn wir unter den Begleitsubstanzen des B-Vitamins stets auf Substanzen mit einem Pyridinring stoßen, die als Zellbestandteile zum ersten Male bei den Vitaminarbeiten festgestellt wurden. Wären wir sicher, daß diese Pyridinderivate Umwandlungsprodukte des Vitamins darstellen, dann wäre es möglich, ihre chemische Formel und Konstitution mit ziemlicher Leichtigkeit zu beweisen und dann an den allmählichen Aufbau zu denken, worin der Zufall und ein

gutes Urteil behilflich sein könnten. Obwohl die Menge dieser isolierten Pyridinderivate klein genug ist, um an die Beziehung mit den Vitaminen zu denken, sind unsere Anhaltspunkte nicht dazu ausreichend, um uns an solche Arbeit heranzuwagen, denn es könnte sich schließlich um zufällige Verunreinigungen handeln.

Der zweite Weg, durch Ausziehen mit verschiedenen Lösungsmitteln oder auch mit Adsorption das Vitamin zu isolieren, hat einige interessante Resultate geliefert; es konnte schließlich doch gezeigt werden, daß solche Fraktionen noch große Komplexe darstellen, so daß noch eine weitgehende Fraktionierung notwendig wäre, wobei die obengenannten Schwierigkeiten ans Tageslicht treten würden.

Der dritte Weg ist eigentlich nur dazu geeignet Substanzen von bekannter Zusammensetzung auszuschließen, erwies sich aber zur Erforschung der Natur der Vitamine als irreführend. Denn bei einem positiven Resultat konnte es sich entweder um eine Verunreinigung mit Vitamin oder auch um eine sekundäre Wirkung handeln, die eine Vitaminwirkung vorzutäuschen imstande war.

Der vierte Weg, die synthetischen Versuche, haben bis zuletzt noch keine Ergebnisse geliefert, weil die Arbeiten auf schwacher theoretischer Grundlage standen. Welches ist denn der beste Weg, um zu der Erkenntnis der Vitaminnatur zu gelangen? Vor allem müssen wir die Vitamine stabiler machen, was bereits in Angriff genommen worden ist. Sollte dies nicht gelingen, so müssen wir in der Natur nach einem Vitamin fahnden, das sich als stabiler erweist. Wir werden bereits sehen können, daß im allgemeinen das B-Vitamin stabiler als die zwei anderen Vitamine ist. Es genügt schon, daß nach der chemischen Reindarstellung dieser Substanz noch eine einzige Funktion intakt bleibt, die diese Substanz als ein Vitamin charakterisiert. Wir haben bereits gesehen, daß alle drei Vitamintypen im Pflanzensamen vorhanden sind oder ev. durch chemische Umlagerung entstehen können. Obwohl wir keine endgültigen Beweise besitzen, daß die drei Vitamintypen chemisch miteinander verwandt sind, ist es durchaus nicht ausgeschlossen, daß die Aufklärung eines einzigen Vitamins bei dem Studium anderer Vitamintypen von großer Hilfe sein kann.

Die Vitamine haben alle gemeinsam, daß sie zum Leben nötig sind und daß sie auch dazu nötig sind, um eine aus schon bekannten Bestandteilen zusammengesetzte synthetische Nahrung vollwertig zu machen. Außerdem haben sie dies gemeinsam, daß sie scheinbar mit keinem der bekannten Nahrungsbestandteile identifiziert werden konnten, daß sie in sehr geringen Mengen wirksam sind und sich alle durch eine nicht zu große Stabilität auszeichnen. Es ist einerseits möglich, daß wir neuer chemischer Methoden bedürfen, um ihre chemische Natur zu erkennen, andererseits ist es nicht aus-

geschlossen, daß unsere altbewährten Methoden, die uns bei der Isolierung und Identifizierung so vieler in der Natur vorhandenen Produkte so vorzügliche Dienste geleistet haben, auch hier zum Ziele führen werden.

Das Anti-Beriberi-Vitamin (B-Vitamin).

Den Stand der Frage bis zum Jahre 1911 haben wir bereits im historischen Teil behandelt. Wir haben wohl bemerkt, daß bis zu dieser Zeit die auf diesem Gebiet tätigen Forscher im Zweifel waren, ob der die Beriberi heilende Faktor wirklich eine chemisch faßbare Substanz darstellt. Ich konnte nun mit Cooper (l. c. 68) zeigen, daß wenn man Preßhefe während 24 Stunden mit 20% Schwefelsäure unter fortwährendem Kochen hydrolysiert und dann die Schwefelsäure durch Zusatz von Baryt quantitativ entfernt, daß das eingedampfte Filtrat über eine ganz erhebliche Heilkraft verfügt. Diese Stabilität in Gegenwart von Säure machte es wahrscheinlich, daß die in Frage kommende Substanz eine organische Base ist, die sich durch die für diese Klasse von Verbindungen bekannten chemischen Eigenschaften auszeichnen würde. Auf diese Auffassung gestützt ist von mir (463) eine systematische Untersuchung der Reiskleie in Angriff genommen worden.

Chemische Untersuchung der Reiskleie.

Da zum Nachweis des B-Vitamins keine chemische Reaktion bekannt war, so wurde jede von den untersuchten Fraktionen auf Tauben mit experimenteller Beriberi geprüft. Als das richtige Moment für die Einführung des Vitamins (die übrigens zuerst per os geschah) wurde das Erscheinen von Nacken-, Flügel- und Beinkontrakturen angesehen. Sich selbst überlassen, sterben die Vögel, vom Anfang dieses Stadiums angerechnet, nach etwa 12 Stunden.

Ganze Reihen von Vorversuchen wurden ausgeführt, um eine möglichst einfach zusammengesetzte wirksame Lösung zu erhalten. Dies wurde erreicht, indem die Reiskleie, die der Hauptsache nach aus Zellulose, Phytin und Fett zusammengesetzt ist, durch Schütteln auf der Schüttelmaschine mit Alkohol, der zu einem gewissen Grade mit gasförmiger Salzsäure gesättigt war, extrahiert wurde. Dieses Verfahren besaß gegenüber dem älteren den Vorzug, daß die Lösung von alkohol-unlöslichen Substanzen vollkommen frei wurde. Die alkoholische Lösung wurde daraufhin im Vakuum eingedampft, wobei schließlich ein fettiger Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde auf dem Wasserbade geschmolzen, heiß mit Wasser extrahiert und die beiden Schichten heiß im Scheidetrichter getrennt. Der wässerige Extrakt, der sehr aktiv war, wurde mit Schwefelsäure versetzt, bis die Lösung 5%ig war, und mit einer 50%igen Phosphorwolframsäurelösung, so lange noch eine Fällung eintrat, gefällt. Der erhaltene Niederschlag wurde in üblicher Weise mit Baryt

zersetzt und das erhaltene Filtrat nach Eliminierung des überschüssigen Baryts auf den Heilwert gegenüber beriberikranken Tieren geprüft. Die Lösung erwies sich als sehr wirksam und war phosphor-, protein- und kohlenhydratfrei (l. c. 463). Die erste Schwierigkeit, der hier begegnet wurde, war die, daß es nicht möglich war, die richtige Dosis für kranke Tauben zu finden. Wie sich später herausstellte, war diese Lösung reich an freiem Cholin, das für Tauben sehr giftig ist. Diese Schwierigkeit konnte überwunden werden, indem die Dosis auf die verwendete Reiskleie umgerechnet wurde. Mit jeder weiteren Fraktion mußte natürlich, den eingetretenen Verlusten entsprechend, die Dosis vergrößert werden.

Die Tatsache, daß die Lösung phosphorfrei war, gab der Schaumannschen Phosphormangel-Hypothese den letzten Stoß, denn hier wurde zum erstenmal deutlich gezeigt, daß eine vollkommen phosphorfreie Lösung wirksam sein kann. Da das phosphorwolframsaure Filtrat gänzlich inaktiv war, so mußte die ganze wirksame Substanz in den Niederschlag übergegangen sein.

Hier wurden dann die üblichen Methoden angewandt, die für die Aufarbeitung solcher Niederschläge gewöhnlich gute Dienste leisteten. Die erhaltene Lösung, die viel Kali enthielt und deswegen ziemlich stark alkalisch reagierte, wurde mit Salzsäure neutralisiert und im Vakuum zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wurde in Alkohol aufgelöst, wobei der größte Teil des Kaliumchlorids zurückblieb. Die alkoholische Lösung wurde daraufhin mit Sublimat gefällt, der erhaltene Niederschlag aus Wasser unter Zusatz von etwas Sublimat umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Diese Lösung sowie die, die durch Eliminierung von überschüssigem Quecksilber erhalten wurde, erwiesen sich beide als aktiv. (Das Filtrat jedoch viel stärker.) Somit gelang es nicht, eine Trennung durch Sublimat zu bewirken. Die aus dem Niederschlag erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Platinchloridlösung fraktioniert gefällt. Es wurde eine ganze Anzahl von Fraktionen erhalten, die nach den Analysen aus reinem Cholin bestanden. Die alkoholische Lösung war immer noch wirksam, nachdem das ganze Cholin quantitativ entfernt worden war. Es bestand daher kein Zweifel, daß die heilende Substanz nicht der Cholingruppe angehört. In der nach der Fällung mit Sublimat zurückgebliebenen Mutterlauge wurden darauf verschiedene Fällungsmittel probiert, um die wirksame Substanz niederzuschlagen.

Als solches wurde Silbernitrat vom Verfasser gewählt, und zwar in alkalischer Lösung, also der Histidingruppe entsprechend. Zu diesem Zweck wurde die Lösung mit Silbersulfat von Chlor befreit. Nach Entfernung des Silbers und der Schwefelsäure, wurde die Lösung mit Salpetersäure sauer gemacht und dann so lange mit Silbernitrat versetzt, bis die Lösung mit Baryt eine braune Fällung gab.



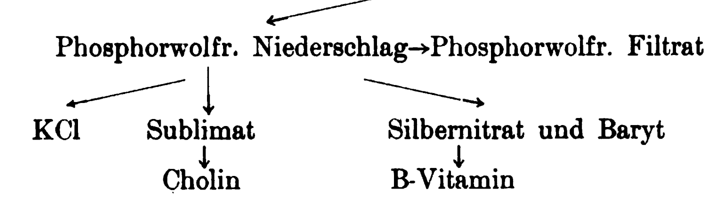
Dann wurde eine gesättigte Barytlösung zugesetzt, solange bis ein Tropfen der klaren Lösung, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung versetzt nur eine geringe weiße Fällung ergab. Der erhaltene Niederschlag wurde von Salpetersäure gut ausgewaschen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, von letzten Spuren von Baryt mit einer sehr verdünnten Schwefelsäure befreit und im Vakuum eingeengt. Die so erhaltene Lösung erwies sich als sehr aktiv. Durch langsames Verdunsten der Lösung im Exsikkator unter Zusatz von Alkohol wurde eine farblose kristallinische Substanz erhalten. Die Ausbeute betrug 0,4 g aus 50 kg Reiskleie (aus Malay bezogen). Die sehr geringe Ausbeute erschwerte begreiflicherweise die weitere Untersuchung ungemein, es gelang nur eine gewisse Anzahl von Reaktionen auszuführen. Die in Nadeln kristallisierte Substanz schmolz sehr scharf bei 233° (unkorr.), war ziemlich schwer in kaltem Wasser und in kaltem Alkohol löslich. Eine andere Substanz ließ sich zu damaliger Zeit in der Fraktion nicht nachweisen.

Über die therapeutische Bedeutung dieser Substanz haben wir uns damals nur mit großer Vorsicht ausgedrückt, doch war eine heilende Wirkung ohne jeden Zweifel vorhanden, und zwar war als Dose eine Substanzmenge angewandt, die 4 mg Stickstoff enthielt. Kleinere Dosen wurden zu jener Zeit nicht probiert.

In einer späteren Arbeit (l. c. 62) habe ich für die wirksame Substanz den Namen Beriberi-Vitamin vorgeschlagen, um auszudrücken, daß es sich hier um eine stickstoffhaltige und für das Leben unentbehrliche Substanz handelt.

Um den Darstellungsgang zu veranschaulichen, wollen wir denselben in einem Schema rekapitulieren:

Reiskleie → Alkohol Extr. → Wässeriger Auszug.



In einer späteren Arbeit versuchte ich das Verfahren zu vereinfachen (l. c. 324). In erster Linie wurde die Reiskleie statt mit salzsäurehaltigem mit gewöhnlichem Alkohol extrahiert. Der wässerige Auszug wurde dann statt mit Phosphorwolframsäure gleich mit Silber und Baryt gefällt. Ich konnte nun die Beobachtung machen, daß dieser Extrakt sich gegen den früheren ganz verschieden verhielt; er schien weniger Kali zu enthalten, auch kein freies Cholin. Durch Zersetzen des Silberniederschlages wurde nicht etwa die Vitaminfraktion, sondern eine Substanz erhalten, die bei 231° schmolz und mit Allantoin identifiziert werden konnte. In einer Mitteilung von

Schaumann (464) wurde ebenfalls eine Isolierung einer stickstoffhaltigen Substanz beschrieben, die vielleicht Allantoin war, sie wurde aber weder chemisch noch therapeutisch untersucht.

Somit gelang es uns, aus der Reiskleie in der ersten Instanz zwei schon bekannte stickstoffhaltige Substanzen zu isolieren, nämlich Allantoin, Cholin und die Vitaminfraktion. Die von mir in meiner ersten Arbeit über Reiskleie beschriebene Methode erwies sich ohne Zweifel als für die Isolierung der Vitaminfraktion sehr geeignet, doch das Problem erwies sich als komplizierter als es auf den ersten Blick erschien. Speziell waren wir Schwierigkeiten begegnet, als die Reiskleie nicht im Laboratorium, sondern in einer chemischen Fabrik im größeren Maßstabe extrahiert wurde. Die Untersuchung wurde an 380 kg Reiskleie begonnen (465). Die angewandten Methoden waren genau die gleichen wie in meiner früheren Arbeit mit Reiskleie. Aus technischen Gründen schien es aber empfehlenswert, die Entfettung der Kleie vorwegzunehmen. Anstatt salzsäurehaltigen Alkohols wurde gewöhnlicher Alkohol benutzt und der eingedampfte Extrakt wurde zwei Stunden mit 5% Schwefelsäure hydrolysiert. Der weitere Gang der Untersuchung war wie oben geschildert, die einzelnen Fraktionen wurden zuerst nicht mehr untersucht, nur die Vitaminfraktion einer erneuten sorgfältigen Untersuchung unterzogen. Die anderen für die Frage nicht in Betracht kommenden Substanzen gelangten bei einer späteren Gelegenheit zur Bearbeitung. Durch fraktionierte Kristallisation der Vitaminfraktion glaubte ich zuerst zwei verschiedene Substanzen isoliert zu haben, doch schienen sie zusammen auszukristallisieren, besonders wenn das Einengen zu weit getrieben wurde. Wird nun die erste Fraktion umkristallisiert, so wird eine in Nadeln kristallisierende Substanz erhalten, die bei 233° (unkorr.) schmilzt und bei der Mikroverbrennung nach Pregl die folgenden Zahlen liefert:

4,796 mg Substanz liefert 10,34 mg CO_2 und 1,685 mg H_2O; gef. 58,80% C und 3,93% H.
4,212 „ „ „ 9,095 „ „ „ 1,465 „ „ ; „ 58,89% „ „ 3,89% „
4,367 „ „ „ (713 mm, 18°) 0,420 cm³ N; gef. 10,58% N.

Nur ein geringer Teil des Stickstoffs läßt sich nach van Slyke bestimmen. Nach Kjeldahl läßt sich kein Stickstoff bestimmen. Aus diesen Analysenzahlen wurde in dieser Arbeit die Formel $C_{26}H_{20}N_4O_9$ berechnet. Doch wie wir später sehen werden, stimmen diese Analysenzahlen fast ebensogut auf die Formel der Nikotinsäure, $C_6H_5O_2N$, die 58,3% C, 4,08% H und 11,34% N verlangt. Die Substanz schien mit der in dieser Fraktion früher nachgewiesenen Substanz (l. c. 463) identisch zu sein. Während das Gewicht der ursprünglichen Rohfraktion 2,5 g betrug, betrug das Gewicht der umkristallisierten Substanz nur 1,8 g. Durch weitere Reinigung ließ sich der Schmelzpunkt nicht mehr in die Höhe treiben. Die Mutterlauge dagegen wurde weiter fraktioniert und enthielt eine Substanz, die scheinbar löslicher in Wasser war als die erste. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz die

Substanz bei 234° (unkorr.). Diese Substanz, mit wässeriger Pikrinsäure versetzt, liefert ein schwer lösliches Pikrat, das aus Wasser umkristallisiert bei 218° (unkorr.) schmilzt, von hellgelber Farbe ist und in Form von Prismen und Platten kristallisierte. Die Substanz liefert bei der Analyse folgende Zahlen:

4,217 mg liefert 9,625 mg CO_2 und 1,48 mg H_2O; 58,37 % C, 3,93 % H,
4,276 „ „ 9,16 „ „ „ 1,55 „ „ ; 58,45 % C, 4,06 % H,
3,11 „ „ 0,315 cm³ N (714 mm, 19,5°); 11,11 % N,
3,608 „ „ 0,362 „ „ (712 mm, 19,5°); 10,97 % N.

Für die Formel $C_6H_5O_2N$ (123,05) wurde berechnet: 58,3 % C, 4,08 % H und 11,34 % N. Das Pikrat besitzt die folgende Zusammensetzung:

4,471 mg liefert 6,74 mg CO_2 und 0,895 mg H_2O; 41,12 % C, 2,24 % H,
2,404 „ „ 0,349 cm³ N (707 mm, 19°); 15,79 % N.

Die Zahlen passen auf die Formel $C_{12}H_8O_9N_4$ (352,12), die 40,9 % C, 2,29 % H und 15,91 % N verlangt. Die Zusammensetzung dieser Substanz sowie ihres Pikrats charakterisieren dieselbe als Nikotinsäure (m-Pyridinkarbonsäure). Diese Substanz ist zum ersten Male von Suzuki, Shimamura und Odake (466) in der Natur aufgefunden worden und ist später von Suzuki und Matsunaga (467) ausführlich beschrieben worden. Wir werden später sehen, daß dieselbe Substanz in der Vitaminfraktion der Hefe von mir aufgefunden worden ist.

Aus der Mutterlauge der Nikotinsäure ließ sich eine weitere Substanz isolieren, die die Millonsche Reaktion, jedenfalls als Rohprodukt lieferte. Wegen der geringen Ausbeute konnte ihre Untersuchung nicht zu Ende geführt werden. Nachdem meine Arbeit erschienen ist, unternahm Schaumann (468) eine Untersuchung der Reiskleie unter Anwendung der von mir beschriebenen Methode. Er konnte eine geringe Menge einer kristallisierenden Substanz aus der Sublimatfraktion der Reiskleie darstellen und sie als wirksam erkennen. Er konnte meine Resultate vollständig bestätigen, eine Reindarstellung des Vitamins gelang ihm aber nicht. Später haben eine ganze Anzahl von Autoren meine Angaben einer Nachprüfung unterzogen und mindestens in bezug auf die Darstellung der Vitaminfraktion vollständig bestätigt. Unter diesen wollen wir Wellmann, Eustis und Scott (469) wie auch Eustis und Scott (470) nennen. Vedder und R. R. Williams (471) haben nach meiner Methode eine kristallinische Base erhalten, die therapeutisch wirkte. Sie fanden, daß nichthydrolysierte Extrakte langsamer wirkten als die hydrolysierten. Sie sahen außerdem, daß das Vitamin in 95 % Alkohol nicht vollständig löslich ist und daß starke Alkalien es zersetzen; es erwies sich auch mit basischem Bleiazetat als nicht fällbar. Dieselben Resultate wurden auch von R. R. Williams und Saleeby (472) erhalten, speziell wurde die Silbernitratbarytmethode bestätigt. Später teilte Williams (473) verschiedene Modifikationen meines Verfahrens mit, auf die

wir nicht weiter eingehen wollen. Issoglio (474) fand ebenfalls, daß Phosphorwolframsäure das Vitamin ausfällt. Ferner ist die Isolierung des Vitamins aus Reiskleie von Kondo und Gomi (475) und von Murai (476) versucht worden[1]. Brill (479) versuchte das Vitamin durch Adsorption an Infusorienerde zu konzentrieren, was nicht gut gelang, ferner haben auch Fraser und Stanton (480) Extraktions- und Isolierungsversuche ausgeführt.

Eine viel interessantere Arbeit wurde von Suzuki, Shimamura und Odake (l. c. 466) veröffentlicht. Diese Autoren extrahierten entfettete Reiskleie am Rückflußkühler mit Alkohol, je drei Stunden mit frischem Lösungsmittel, bis die Extraktion vollständig war. Die alkoholischen Auszüge wurden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure (bis die Lösung dreiprozentig war) versetzt und mit 30%iger Phosphorwolframsäure gefällt. Die durch Zersetzung des Phosphorwolframsäureniederschlages erhaltene Lösung erwies sich als sehr aktiv und wurde Rohoryzanin I genannt. Die Ausbeute betrug 1,2 g aus 300 g entfetteter Reiskleie. Diese Fraktion heilte Tauben in Mengen von 3—4 cg verabreicht prompt, das Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung erwies sich dagegen als unwirksam. Die Fraktion war in Wasser und Alkohol löslich, war schwach sauer, zeigte eine positive Millon- und Diazoreaktion. Durch Zusatz von Bleiessig entstand eine geringe Fällung, besser nach Zusatz von Ammoniak. Durch Sublimat, Quecksilberazetat und -nitrat wurde die Substanz partiell gefällt. Dann wurde eine Aufspaltung dieser Fraktion ausgeführt, wobei ausdrücklich bemerkt wurde, dass dabei die therapeutische Wirkung vollständig verloren geht. Dies war, wie wir bereits gesehen haben, in meinen Versuchen nie der Fall; das Vitamin erwies sich gegen Säuren stets sehr resistent.

Die Spaltung wurde durch zweistündiges Erhitzen mit 3%iger Salzsäure bewerkstelligt. Beim Erkaltenlassen schieden sich aus der Lösung gelbbraune gefärbte Kristalle aus, die aus heißem Alkohol umkristallisiert wurden. In dieser Weise wurden zweierlei Substanzen erhalten, von denen die erste bedeutend schwerer löslich als die zweite war. Beide Substanzen sollen in Wasser schwer löslich sein und sauer reagieren, sie sind in Alkali löslich und lassen sich durch Zusatz von Säure wieder abscheiden. Bei der Analyse gab die erste Substanz die Formel $C_{18}H_{16}N_2O_9$ und wurde α-Säure genannt, die zweite

[1] Auch einige Patente über die Isolierung des Vitamins aus der Reiskleie sind bekannt. Das von Tsuzuki (477) war nichts anderes als ein eingedampfter alkoholischer Extrakt der Reiskleie. Ferner kennen wir das Patent von Gams und Schreiber (478) und das damit identische Patent der Societé pour l'Industrie chimique à Bâle, das in Kürze in der folgenden Prozedur bestand. Die Reinigung der Reiskleieextrakte, die sehr wenig inaktives Material enthalten sollen, bestand in einer Fällung der Extrakte mit Bleiazetat in saurer Lösung, dann in neutraler Lösung. Dann wurde das Filtrat mit Alkaloidreagenzien, wie Phosphorwolframsäure oder Oxalsäure gefällt und die erhaltene Fällung in wässeriger Lösung mit Kalziumkarbonat zerlegt. In dieser Weise wurde ein Sirup erhalten, der in Methyl- aber nicht im absoluten Äthylalkohol, Äther und Azeton löslich ist. Die Lösung gab eine starke Diazoreaktion. Das Produkt kommt unter dem Namen Orypan in Handel.



Substanz besaß die Formel $C_{10}H_8NO_4$ und wurde β-Säure genannt. Beide Substanzen sollen die Millonsche und die Diazoreaktion zeigen. Leider fehlen die Schmelzpunkte und die Untersuchung der Derivate in den Angaben der japanischen Autoren. Aus dem Hydrolysat konnte außerdem Cholin und Nikotinsäure (Schmelzpunkt 214°) in Form von Pikraten isoliert werden, ferner Traubenzucker. 100 Teile Rohoryzanin gaben 10 Teile α- und β-Säure, 30 Teile Cholin und Nikotinsäure und 23 Teile Glukose. 1 g Rohoryzanin gab 0,044 g Stickstoff, wovon 0,035 g durch Phosphorwolframsäure fällbar war, wovon sich 0,009 g in Form von α- und β-Säure befand.

Wie diese Zusammenstellung zeigt, ergab die Untersuchung der Reiskleie durch die japanischen Autoren wesentlich von meinen abweichende Resultate. Dies wird besonders aus unseren weiteren Ausführungen klar. Das Rohoryzanin I wurde daraufhin einer weiteren Reinigung unterzogen, es wurde in Wasser gelöst und mit einer 20%igen Taninlösung so lange gefällt, solange noch eine schwache Trübung entstand. Die Fällung wurde abfiltriert und mit einer 1%igen Tanninlösung rasch gewaschen. Der Niederschlag wurde in einem Mörser einige Male mit einer 3%igen Schwefelsäure verrieben, bis eine vollständige Lösung eintrat. Die Lösung wurde mit einem Überschuß von Baryt versetzt, die Fällung filtriert und im Filtrat der Überschuß an Baryt mit Schwefelsäure entfernt. Die Lösung wurde mit Äther geschüttelt und eingedampft. In dieser Weise wurde ein Präparat erhalten, das Rohoryzanin II genannt wurde, und das dreimal wirksamer war als das Präparat I.

Wurde eine konzentrierte wässerige Lösung dieses Präparats mit einer wässerigen Pikrinsäure, unter Vermeidung eines Überschusses verrieben, so schied sich eine flockige Fällung ab, die beim Stehen in der Kälte kristallinisch wurde. Die Kristalle enthielten noch etwas Nikotinsäurepikrat beigemengt, doch blieb es beim vorsichtigen Arbeiten in Lösung. Das Oryzaninpikrat wurde durch Lösen in kaltem Azeton und Verdunstenlassen der Lösung im Exsikkator umkristallisiert: gelbbraune sternförmig gruppierte mikroskopische Nadeln. Den Tauben verabreicht, erwies sich das Präparat als sehr aktiv; eine Menge, die 2 cg Pikrat entsprach, entfaltete auf die Tiere eine außerordentlich günstige Wirkung. Die Substanz wurde nur zwei Tauben verabreicht. Die Menge des erhaltenen Pikrats war so gering, daß es sogar für die Schmelzpunktsbestimmung nicht ausreichte. Die Frage, ob das reine Oryzanin dieselben Spaltungsprodukte wie das Rohoryzanin I geben würde, wurde deshalb von den Autoren offen gelassen. Seit der Veröffentlichung dieser Arbeit im Jahre 1912 ist von den japanischen Autoren keine Bestätigung (meines Wissens jedenfalls) der obigen Angaben bekannt geworden. Inzwischen habe ich mit Drummond (481) die Angaben einer Nachprüfung unterzogen, wobei alle Versuche, die Substanz als Pikrat zu isolieren, fehlschlugen. Vor allem hat sich gezeigt, daß ein Reiskleieextrakt noch sehr kompliziert zusammengesetzt ist und von den vielen darin vorkommenden

Substanzen, konnte von mir außer dem früher beschriebenen Cholin, Allantoin und Nikotinsäure noch Betain, Adenin, Guanin und wahrscheinlich Guanidin isoliert werden. Eine Beobachtung, die hier zufällig gemacht worden ist, zeigt, wie vorsichtig man bei ähnlichen Fraktionierungen mit Schlußfolgerungen sein muß. Es wurde in diesem Falle eine scheinbar reine Substanz isoliert, die nach dem Umkristallisieren einen konstanten Schmelzpunkt zeigte. Die Substanz bestand aus einem Gemenge von Betain und Nikotinsäure, die sich durch Umkristallisieren nicht trennen ließen. Erst als die Nikotinsäure als Kupfersalz abgetrennt wurde, kam das Betain zum Vorschein. Es hat sich auch in dieser Arbeit gezeigt, daß die Vermutung von Barger (482), daß die von mir im Jahre 1913 beschriebene Substanz, welcher ich damals die Formel $C_{26}H_{20}N_4O_9$ gab, Nikotinsäure darstellte, richtig war. Allerdings ist die Meinung, die in dem Bericht der Medical Research Comittee (l. c. 333) vertreten ist, daß es sich um Nikotinsäure handelte, die mit dem Vitamin verunreinigt war, unrichtig, denn die Analyse deutete schon damals auf reine Nikotinsäure hin, und demzufolge wurde eben nie eine Heilwirkung bei Anwendung dieser Substanz beobachtet. Wenn wir unsere Versuche an Reiskleie kurz rekapitulieren wollen, so gelang es mir nur die heilende Substanz im Jahre 1911 abzuscheiden, als ich das Extrahieren der Reiskleie selbst vornahm. Als dies für mich fabrikmäßig geschah, blieben die Erfolge aus und daher wurden die von mir in Aussicht gesetzten Tierversuche nie veröffentlicht. Trotzdem ist es unberechtigt, aus diesen negativen Reiskleieversuchen auf meine positiven Hefeversuche zu schließen, die wir im nächsten Kapitel besprechen werden.

Zum Schluß wollen wir eine Arbeit von Hofmeister und Tanaka (483) erwähnen. In dieser vorläufigen Notiz wurde der Anschein erweckt, daß das Vitamin der Reiskleie in reinem und wirksamem Zustande isoliert worden ist, doch steht uns jetzt die ausführliche Mitteilung von Hofmeister (484) zur Verfügung, die die Sachlage geklärt hat. Die Methode von Hofmeister, die von den früher benutzten abwich, soll hier besprochen werden. Auch Hofmeister beginnt seine Arbeit damit, daß mein Vitamin aus Nikotinsäure bestand, was, wie wir gesehen haben nicht stimmt, da dort, wo ich Nikotinsäure vorfand, nie eine Heilwirkung nachgewiesen werden konnte.

Hofmeister erschöpfte Reisfuttermehl dreimal mit doppeltem Volumen 80%igem Alkohol auf der Schüttelmaschine. Die filtrierte Flüssigkeit wurde im Vakuum unter Durchleiten von Luft eingeengt. Dann wurde der Rückstand bis zum Gehalt von 3% mit Salzsäure angesäuert, die Fettsäuren mit Äther entfernt und die von Äther befreite Flüssigkeit bei niederer Temperatur bis zum Sirup eingeengt und zur Befreiung von kolloidalen Verunreinigungen nochmals in 80%igem Alkohol aufgenommen. Das klare Filtrat wird mit Soda schwach alkalisch gemacht (wobei ein Überschuß von Alkali sorgfältig zu vermeiden ist) und mit nach Kraut bereitetem Jodwismutkalium unter stetigem Rühren gefällt. Dabei ist eine stärkere saure Reaktion zu

vermeiden, da sonst die aktive Substanz mit ausfällt. Der schmutzig-graugelbe Niederschlag der Cholinfraktion wird nach 5stündigem Stehenlassen abgesaugt, das Filtrat mit einem Zehntel des Volumens 20%iger Salzsäure versetzt und mit demselben Reagens unter Rühren die aktive Substanz vollständig ausgefällt. Der pulverige, schön ziegel- bis purpurrot gefärbte Niederschlag wird scharf abgesaugt, in einer Reibschale mit Silberkarbonat sorgfältig verrieben und sofort nach der Zerlegung aufs Filter gebracht. Die schwach alkalisch reagierende, silberhaltige Flüssigkeit wird sogleich mit HCl schwach sauer gemacht, nach dem Absitzen von AgCl abfiltriert und im Vakuum nahe zur Trockne eingeengt. Der Rückstand erstarrt zu einer wenig gefärbten, strahligen, zerfließlichen Kristallmasse. Aus dem erhaltenen Rohhydrochlorid, das Tauben in Mengen von 5—10 mg in 24 Stunden heilte und die Wirkung während 8—10 Tagen behielt, wurde mit Goldchlorid ein gelber, zuerst amorph, dann kristallinisch werdender Niederschlag erhalten, der aus Wasser in Plättchen und flachen Prismen kristallisierte. Die Menge des erhaltenen Aurats entsprach scheinbar der Menge des verwendeten Hydrochlorids. Schmelzpunkt 273,5°, der bei weiterem Umkristallisieren bis auf 277° (unkorr.) steigt. Dieses Aurat war noch nicht ganz rein und wurde aus diesem Grunde in das Hydrochlorid zurückverwandelt, dieses aus Wasser umkristallisiert; aus den reineren Kristallen wurde ein aschearmes Präparat erhalten, das bei 240° schmolz und die Formel $C_5H_{11}NO_2 . HCl$ besaß. Aus diesem Präparat wurde dann das reine Chloraurat dargestellt, das ebenfalls analysiert wurde. Die freie Base, die Oridin genannt wurde, ist eine weiße, pulverige, hygroskopische Substanz, die in Wasser mit schwachsaurer Reaktion leicht löslich ist, wenig in kaltem und gut in kochendem absolutem Alkohol löslich ist. Aus dieser letzten Lösung läßt sich die Base durch Zusatz von Äther in Kristallen erhalten. Erhitzt liefert sie pyridinartige Dämpfe. In Wasser werden Niederschläge mit Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, Jodwismutkalium, Goldchlorid, aber nicht mit Bromwasser, Platinchlorid oder Sublimat erhalten. Der Phosphorwolframsäureniederschlag ist in Wasser schwerlöslich, wohl aber löst er sich in Azeton. Die wässerige Lösung löst kein Kupferkarbonat und liefert keine Farbenreaktion mit Eisensalzen. Isonitril- und Senfölreaktionen fehlen. Mit Natronlauge erhitzt bilden sich keine alkalischen Dämpfe, wohl aber nach dem Kochen mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor. Mit Kalziumhydrat liefert die Base Pyridingeruch. Fichtenspanreaktion war bei den reinsten Präparaten nur schwach. Mit Formaldehyd und Schwefelsäure keine Färbung, auch nicht nach dem Erhitzen mit Salpetersäure und Alkalizusatz. Die Formel ist mit dem Betain isomer und die Substanz ist vielleicht ein Dioxypiperidin. Die reine Substanz erwies sich als unwirksam und Hofmeister fragt sich, ob die wirksame Substanz inaktiviert wurde oder auch ins Filtrat überging. Ich habe oft versucht das Vitamin mit Goldchlorid zu fällen, doch ist mir dies nie

gelungen. Außerdem, wie ich mich neuerdings wieder überzeugt habe, ist eine Anzahl von Substanzen mit Jodwismutkalium fällbar, unter diesen auch Nikotinsäure. Nach Hofmeister (l. c. 483) sind Kolamin, Prolin, Hämatin, Papaverin, Trigonellin und Stachydrin auf Beriberitauben ohne Wirkung. Ich habe versucht, die Methode von Hofmeister für die Isolierung des B-Vitamins aus Tomaten anzuwenden; dieselbe erwies sich aber in meinen Händen als unpraktisch.

Chemische Untersuchung der Hefe.

Die chemische Seite des B-Vitamins ist in den meisten Büchern, Sammelreferaten und Speziartikeln stiefmütterlich behandelt worden. Wir werden uns bemühen, hier nur die feststehenden Tatsachen anzugeben, um dem Leser Gelegenheit zu geben, sich selbst ein Urteil über den Stand der Frage zu bilden. Es ist noch zu früh zu sagen, ob die Isolierung dieses Vitamins jemals vollständig geglückt war. In jedem Falle ist die von uns gemachte Untersuchung des Hefeextraktes eine der wenigen Angaben, auf die wir uns zu einem geringen Teil stützen können. Die Hefe ist von uns nach verschiedenen Methoden untersucht worden, doch wissen wir vor allem nicht, ob sich das Vitamin darin in freiem oder gebundenem Zustande befindet. Die zur Zeit bekannten Tatsachen weisen auf beide Möglichkeiten hin.

In unserem ersten Versuch, das Vitamin aus der Hefe zu isolieren (l. c. 324), wurden 75 kg getrocknete Hefe mit Alkohol extrahiert, der alkoholische Extrakt im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 5%iger Schwefelsäure 5 Stunden am Rückflußkühler hydrolysiert, nach dem Erkalten von ausgeschiedenen Fettsäuren abfiltriert, das Filtrat mit dem gleichen Volum Wasser verdünnt und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die Fällung wurde in der üblichen Weise zerlegt und das Filtrat davon eingeengt. Daraufhin wurde eine konzentrierte wässerige Lösung von Silbernitrat so lange zugesetzt, bis ein Tropfen der klaren Lösung mit einer gesättigten Barytlösung versetzt, nicht mehr eine weiße, sondern eine braune Fällung von Silberoxyd erzeugt. Die von einem sehr voluminösen Purinbasenniederschlag befreite Lösung wird so lange mit einer gesättigten Barytlösung versetzt, solange die Flüssigkeit mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung noch eine weiße Fällung liefert. Der hier erhaltene Silberniederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt und im Filtrat, nach der Entfernung von letzten Spuren Baryts, im Vakuum zu einem kleinen Volum eingedampft, der Rückstand in eine Schale übergeführt und unter Zusatz von Alkohol im Exsikkator stehen gelassen, wobei sich allmählich Kristalle ausschieden, deren Menge 0,6 g betrug. Diese wurden aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, wobei 0,45 g in farblosen Nadeln (s. Abb. 40) resultierte. Die Substanz schmolz bei 233°.

Diese Substanz aus Hefe erwies sich als therapeutisch wirksam; in Mengen von 2—4 cg kranken Tauben gegeben, vermochte sie sie in



kurzer Zeit zu heilen. Kleinere Dosen wurden zu jener Zeit nicht versucht. Die Substanz war durch Quecksilber-Azetat, aber nicht durch -Nitrat oder -Sulfat fällbar. Sie gab mit einer Nitronlösung versetzt keinen Niederschlag, der auf die Gegenwart von Salpetersäure hindeuten würde, und besaß neutrale Reaktion. Mit Kupferoxyd wurde kein blaues Kupfersalz erhalten, das die Substanz als eine Aminosäure charakterisieren würde. Das Filtrat der Silberfällung erwies sich als vollständig inaktiv.

Eine andere Hefemenge wurde nach einer abweichenden Vorschrift verarbeitet. Der alkoholische Extrakt wurde nämlich nach dem Einengen im Vakuum einfach mit Wasser extrahiert und nicht der Hydrolyse, wie oben,

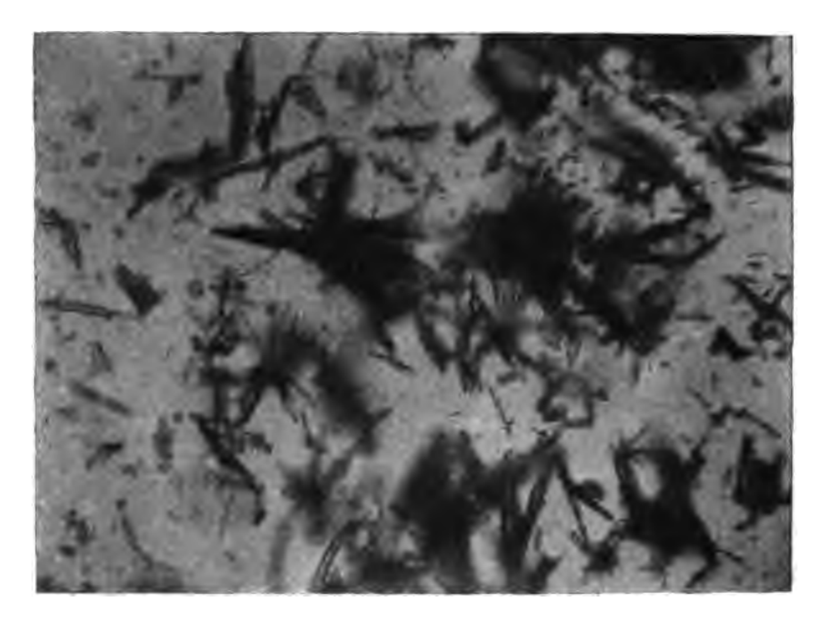


Abb. 40. Mikrophotogramm der Kristalle aus der Vitaminfraktion der Hefe.

unterworfen. Dabei ging das Vitamin in die wässerige Lösung über. Die hier erhaltene Lösung wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt und überhaupt wie oben verfahren; doch wurde in diesem Falle in der Silberfraktion keine wirksame Substanz, sondern eine Substanz isoliert, die mit dem Uracil identifiziert werden konnte. Das ganze Vitamin befand sich im Filtrat, woraus vielleicht geschlossen werden kann, daß das Vitamin der Hefe sich vielleicht hauptsächlich in gebundenem Zustande befindet. Darauf wurde das Filtrat der Silbernitratfällung mit Schwefelsäure hydrolysiert und das ganze Trennungsverfahren nochmals angewandt. Auch hier wurde einem Gemisch von Pyridinbasen begegnet, unter welchem auch Thymin nachgewiesen werden konnte, so daß schließlich nach einem umständlichen Trennungsverfahren (mit Quecksilbersalzen) nur eine Spur der aktiven Substanz nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung zeigt, daß beim Arbeiten mit

Vitaminen die Zahl der Manipulationen am besten auf das Minimum begrenzt sein muß, wenn man Resultate erhalten will.

In einer weiteren Arbeit (485, l. c. 465) habe ich die Vitaminfraktion weiter untersucht, wobei zur Bearbeitung 2,5 g Rohfraktion benutzt wurde,



Abb. 41. Vogel vor der Behandlung.

die nach der schon beschriebenen Methode aus 100 kg getrocknete Hefe dargestellt wurde. Dieses Produkt wurde durch Zersetzen der Silberbaryt-Fraktion erhalten, besaß eine kristallinische Struktur und schmolz bei 210° (unkorr.). Diese Vitaminrohfraktion erwies sich in einer ganzen Anzahl von Fällen als



Abb. 42. Derselbe (Abb. 41) geheilt mit 8 mg Hefevitamin nach 2 Stunden.

ein vorzüglicher Heilstoff für experimentelle Beriberi der Tauben. Wie die beigefügten Photogramme zeigen (Abb. 41—46), vermag das Präparat kranke Tauben in sehr kurzer Zeit (2—3 Stunden) vollständig zu heilen. Nähere Angaben darüber finden wir im Protokoll, das in Form einer Tabelle (S. 155) am Ende dieses Kapitels die Wirkung der aus der Hefe gewonnenen

Substanzen veranschaulicht. Die angewandte Dosis der Rohfraktion war 4—8 mg, und zwar wurde das Präparat intramuskulär beigebracht. Das Produkt gab eine starke Harnsäure- und Phenolreaktion von Folin und Macallum (486).

Diese aus 2,5 g bestehende rohe Vitaminfraktion wurde nun aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und lieferte zuerst 1,6 g einer Substanz, die



Abb. 43. Vor der Behandlung.

in mikroskopischen Nadeln kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren ließ sich der Schmelzpunkt nicht über 229° (korr.) bringen. Die erste Kristallisation zeigte immer noch die Reaktionen, von denen wir eben ge-



Abb. 44. Derselbe (Abb. 43) nach 3 Stunden mit 4 mg Hefevitamin geheilt.

sprochen haben; erst, als die Substanz zweimal umkristallisiert wurde, gingen diese Reaktionen verloren. Die gereinigte Substanz wurde mit der früher erhaltenen verglichen, und es wurden auch Mischschmelzpunkte ausgeführt, wobei die neue Substanz deutlich um vier Grade niedriger schmilzt. In gleichen Mengen zusammen gemischt, schmelzen die beiden Substanzen bei 229° (korr.).

Die beiden Substanzen waren in ihrer Löslichkeit, Reaktionen und Kristallformen vollständig identisch. Die Substanz gab mit Millon eine weiße Fällung, sonst waren die Farbenreaktionen immer negativ. In einer 0,74%igen Lösung konnte eine deutliche Drehung der Polarisationsebene nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Sie lieferte bei der Analyse, bei 100° im Vakuum getrocknet, folgende Zahlen:

3,267	mg	lieferte	6,63	mg	CO_2	und 1,05	mg	H_2O;	55,35%	C,	3,60% H
4,224	„	„	8,425	„	„	1,36	„	„	55,72%	„	3,60% „
4,256	„	„	8,66	„	„	1,36	„	„	55,50%	„	3,58% „
3,048	„	„	0,373	cm^3	N	(710 mm,	15,5°);				13,58% N
3,627	„	„	0,430	„	„	(712 „	14°);				13,21% „
3,286	„	„	0,401	„	„	(705 „	18°);				13,28% „



Abb. 45. Vor der Behandlung.

Diese Zahlen entsprechen der Formel $C_{24}H_{19}O_9N_5$ (521,24), welche 55,25% C, 3,68% H und 13,44% verlangt. Da beim Trocknen dieser Substanz bei 100° im Vakuum ein deutliches kristallinisches Sublimat im Rohr erschien, wurden Analysen ausgeführt, bei welchen die Substanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Dabei wurden folgende Zahlen erhalten:

3,733	mg	liefert	7,775	mg	CO_2	und 1,185	mg	H_2O:	56,80%	C,	3,55% H
3,538	„	„	7,35	„	„	1,195	„	„	56,66%	„	3,78% „
3,174	„	„	0,372	cm^3	N	(702 mm,	17°);				12,74% N.

Diese Zahlen entsprechen der Formel: $C_{26}H_{21}O_9N_5$ (547,26), die 57,01% C, 3,87% H und 12,81% N verlangt. Es scheint damit, daß beim Trocknen in höheren Temperaturen eine an Kohlenstoff reiche Substanz verlustig geht. Diese Eigenschaft sowie der große Unterschied in der elementaren Zusammensetzung, schließen es vollständig aus, daß es sich in diesem Falle um Nikotinsäure handeln könnte. Davon haben wir uns wieder vor kurzer Zeit durch Prüfung mit der Hefemethode überzeugen können, wie wir noch später hervorheben wollen. Wird in dieser Substanz der Stickstoff nach Kjeldahl

bestimmt, so läßt sich ungefähr der dritte Teil davon freimachen. 0,1328 g verbraucht 4,0 cm^3 N/10 H_2SO_4. Gef. 4,21 % N.

Wird die Substanz mit Lauge gegen Phenolphtalein titriert, so wird zur Neutralisation von 0,0373 g Substanz 2,8 cm^3 N/10 KOH verbraucht. Für eine vierbasische Säure von der Formel $C_{24}H_{19}O_9N_5$ wird 2,8 cm^3 berechnet. Daß diese Substanz Säurecharakter besitzt, ist sehr wichtig, und wir werden darauf noch zurückkommen. Was die therapeutische Wirkung der Substanz I anbelangt, so finden wir Angaben darüber in der Tabelle S. 155.

Das Filtrat und Mutterlaugen der Substanz I, die eine starke Phenol- und Harnsäurereaktion zeigten, wurden mit wässeriger Pikrinsäure gefällt. Es wurde dabei ein kristallinisches Pikrat erhalten, dessen Menge 0,9 g betrug, das zuerst aus einem Gemisch von Azeton und Alkohol und dann aus



Abb. 46. Derselbe (Abb. 45) nach 3 Stunden mit 8 mg Hefevitamin geheilt.

Wasser umkristallisiert wurde. Die einmal umkristallisierte Substanz lieferte noch eine positive Phosphorwolframsäurereaktion. Beim Reinigen erhöhte sich der Schmelzpunkt von 217° bis 219° (unkorr.). Die hellgelb gefärbten Nadeln der Substanz lieferten bei der Verbrennung die folgenden Zahlen:

4.70 mg	lieferte	7,115 mg CO_2	und 0,98 mg H_2O;	41,29 % C,	2,33 % H
2,966 „	„	0,436 cm^3 N	(708 mm, 19,5°);		15,99 % N
4,212 „	„	0,61 „ „	(711 „ 18°);		15,89 % „
0,1061 g	„	0,1652 Nitronpikrat;	65,91 % Pikrinsäure		
0,1261 „	„	0,1951 „	65,49 % „		

Ber. für $C_{12}H_8O_9N_4$ (352,12) 40,9 % C, 2,29 % H, 15,91 % N und 65,05 % Pikrinsäure. Dieses Pikrat wurde mit Nitron quantitativ zersetzt und lieferte, wenn eingedampft, 0,45 g von seidenglänzenden, farblosen Nadeln, deren Schmelzpunkt nach dem Umkristallisieren auf 235° (unkorr.) stieg. Die Kristalle waren ziemlich leicht in Wasser löslich und lieferten keine Farbenreaktionen. Die Substanz, bei 100° im Vakuum getrocknet, lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

3,432 mg liefert 7,845 mg CO_2 und 1,11 mg H_2O; 58,37% C, 3,62% H
3,784 „ „ 8,11 „ „ 1,325 „ „ ; 58,45% „ 3,92% „
3,415 „ „ 0,343 cm^3 N (702 mm, 18,5°); 10,87% N
2,562 „ „ 0,252 „ „ (713 „ 15,5°); 10,92% „

Ber. für $C_6H_5O_2N$ (123,05) 58,3% C, 4,08% H und 11,34% N. Die Substanz erwies sich somit als Nikotinsäure. Mit der Nikotinsäure aus Reiskleie gemischt zeigte sie denselben Schmelzpunkt und ebenso verhielten sich die Pikrate.

Die Mutterlauge der Pikratfällung, die eine starke Harnsäure- und Phenolreaktion zeigte, wurde zwecks Entfernung der Pikrinsäure mit Äther in saurer Lösung ausgeschüttelt. Nach Entfernung der Salzsäure wurde die Lösung langsam eingedampft und lieferte 0,4 g einer Substanz, die bei 210° schmolz und aus verdünntem Alkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt umkristallisiert wurde, worauf der Schmelzpunkt bis auf 222—223° erhöht werden konnte. Es ergaben sich mikroskopisch kleine Nadeln, etwas mehr in Wasser löslich als die Substanz I. Die reine Substanz lieferte die Harnsäurereaktion nicht mehr, wohl aber die Phenolreaktion bei negativem Millon. Für die Analyse wurde eine Substanzprobe im Vakuum-Exsikkator bei gewöhnlicher Temperatur, eine andere bei 100° und 115° im Vakuum getrocknet. Die über Schwefelsäure getrocknete Substanz lieferte die folgenden Zahlen:

3,559 mg liefert 7,745 mg CO_2 und 1,21 mg H_2O; 59,35% C, 3,80% H
3,445 „ „ 0,375 cm^3 N (706 mm, 17°); 11,90% N.

Getrocknet in Vakuum bei 100°:

4,172 mg liefert 9,065 mg CO_2 und 1,535 mg H_2O; 59,26% C, 4,12% H
2,716 „ „ 0,295 cm^3 N (711 mm 15°); 12,04% N.

Getrocknet in Vakuum bei 115°:

3,694 mg liefert 7,99 mg CO_2 und 1,22 mg H_2O; 58,99% C, 3,70% H.

Diese Zahlen stimmen annähernd gut auf zwei Formeln, doch besser auf die Zweite:

Ber. für $C_{23}H_{18}O_7N_4$ (462,22);	für $C_{29}H_{23}O_9N_5$ (585,28)
C: 59,71%	59,46%
H: 3,84%	3,96%
N: 12,12%	11,97%.

Wenn wir nun die Hefefraktionierung kurz rekapitulieren wollen, so haben wir aus der Vitaminfraktion, die eine starke Harnsäure- und Phenolreaktion lieferte, drei verschiedene Substanzen isolieren können:

Substanz	Schmelzpunkt	Harnsäurereaktion	Phenolreaktion	Bemerkungen
$C_{24}H_{19}O_9N_5$ bei 100° getr.	229°	—	—	Kein Pikrat
$C_{26}H_{21}O_9N_5$ bei gew. Temp. getr.	223°	—	—	„ „
$C_{29}H_{23}O_9N_5$	222—223°	—	+	Liefert kein Pikrat
$C_6H_5O_2N$	235°	—	—	Liefert Pikrat. Nikotinsäure

Außerdem verliert die erste Substanz beim Erhitzen im Vakuum eine geringe Menge einer kohlenstoffreichen Substanz, wobei sich die bei der Analyse gewonnenen Zahlen erniedrigen. Wenn uns oft der Vorwurf gemacht wird, daß wir nur unreine Nikotinsäure in Händen hatten, so ist dies nicht berechtigt, da die Analysenzahlen von der Zusammensetzung und Eigenschaften dieser Säure zu weit entfernt sind. Was die therapeutische Wirkung dieser Substanz anbelangt, so ist damit eine ganze Anzahl von Versuchen angestellt worden, unter welchen selbstverständlich auch negative Resultate vorhanden waren. In der Tabelle wird die Substanz $C_{26}H_{21}O_9N_5$ als Substanz I und $C_{29}H_{23}O_9N_5$ als Substanz II bezeichnet.

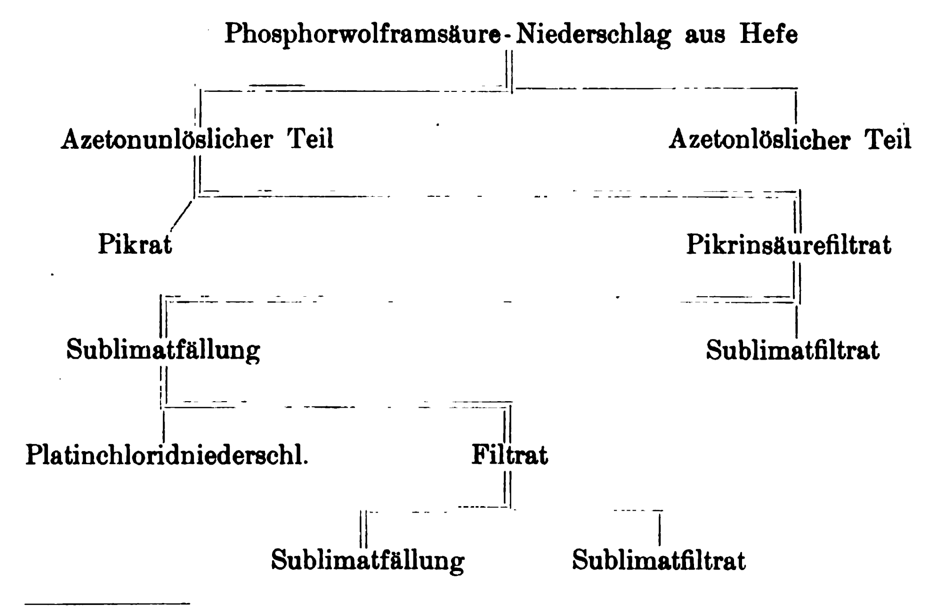
Nr. des Tieres	Substanz	Dosis	Wirkung	Tod nach
1	Rohkristallisation	4 mg	Heilung in 3 Std.	4 Tagen
2	„ (Fig. 41—42)	8 „	„ „ 2 „	6 „
3	„ (Fig. 43—44)	4 „	„ „ 3 „	4 „
4	„ (Fig. 45—46)	8 „	„ „ 3 „	4 „
5	Substanz I	8 „	Part. Heilung in 7 Std.	3 „
6	„ „	4 „	Besserung	4 „
7	„ „	2 „	Besser. in einig. Std.	3 „
8	Subst. I u. Nikotinsäure	5 u. 2 mg	Heilung in 2½ Std.	4 „
9	„ „ „ „	4 „ 2 „	„ „ 3 „	5 „
10	„ „ „ „	3 „ 2 „	„ „ 2 „	6 „
11	„ „ „ „	4 „ 2 „	„ „ 2½ „	7 „
12	„ „ „ „	3 „ 2 „	„ „ 4 „	4 „
13	Nikotinsäure	1 cg	Keine Wirkung	2 „
14	„	5 mg	Etwas „	3 „
15	„	4 „	Keine „	2 „
16	„	4 „	„ „	1 „
17	Substanz II	5 „	„ „	— „
18	„ „	5 „	„ „	1 „

Alle diese Substanzen wurden den Tauben intramuskulär beigebracht und die erhaltenen Resultate machen es klar, daß der Substanz I die stärkste heilende Wirkung zukam.

Auch von anderen Forschern sind Untersuchungen der Hefe angestellt worden. Barsickow (487) kam zum Schluß, daß die heilende Wirkung nur den lebenden oder abgetöteten Hefezellen zukommt, während er die Extrakte meistens als unwirksam fand. Daß diese letzte Annahme unrichtig ist, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Edie, Evans, Moore, Simpson und Webster (488) hydrolysierten die Hefe nicht, sondern haben den alkoholischen Extrakt nach dem Eindampfen des Lösungsmittels direkt mit Silbernitrat und Baryt behandelt. Sie erhielten dabei einen hygroskopischen Sirup, der sich für Tauben als sehr wirksam erwies, wobei geringe Dosen (6 mg) in der Regel genügten, um Tauben zu heilen. Durch weitere

Reinigung wurde eine kristallinische Substanz erhalten, deren geringe Ausbeute die weitere Reinigung nicht mehr gestattete. Sie wurde, trotz ihres Gehaltes an Asche, analysiert, wobei Angaben über die therapeutische Wirkung dieser gereinigten Substanz fehlen.

Eine andere Methode, die zur Trennung des Vitamins von einer großen Menge inaktiven Materials angewandt werden kann, ist von uns (489) im Jahre 1916 beschrieben worden. Diese Methode beruht auf der Trennung der Phosphorwolframate durch ihre verschiedene Löslichkeit in Azeton. Der Rückstand, aus dem alkoholischen Extrakt von 100 kg getrockneter Hefe bereitet, wurde mit 10% Schwefelsäure extrahiert, dieser Extrakt auf die Hälfte verdünnt und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der erhaltene Niederschlag, der 2237 g betrug, wurde mehrere Male mit trockenem Azeton verrieben, wobei schließlich 144 g als unlöslicher Teil zurückblieben. Dieser Anteil, der 5,1% des gesamten Niederschlages repräsentierte, enthielt nach dem Ergebnis der Tierversuche das ganze Vitamin. Der Niederschlag wurde mit neutralem Bleiazetat zersetzt[1]) und die erhaltene Lösung mit Pikrinsäure gefällt. Die voluminöse Fällung bestand aus Adeninpikrat. Aus der Mutterlauge ließ sich das Vitamin nicht kristallinisch abscheiden, so daß sie weiter mit Sublimat, Platinchlorid und Pikrolonsäure fraktioniert wurde. Der Gang der Fraktionierung, der durch Tierversuche kontrolliert wurde, geschah nach dem unten angegebenen Schema, wobei die doppelten Linien, die vitaminenthaltenden Fraktionen bedeuten.



[1]) Es wurde auch versucht die Zersetzung durch Ausschütteln mit Amylalkohol in saurer Lösung nach van Slyke (490) vorzunehmen, doch erwies sich die Methode als nicht quantitativ, weil die letzten Spuren der Phosphorwolframsäure auf diese Weise nur schwer zu entfernen sind.



Nach einem Patent von Böhringer & Söhne (491) wurde die Phosphorwolframsäure in der obigen Methode durch Phosphortitansäure ersetzt. Nun wurde von Cooper (492) gezeigt, daß, wenn man Preßhefe 36 Stunden bei 35° stehen läßt, die Masse halbflüssig wird und durch Trennung der Zellrückstände mittelst Filtration eine Flüssigkeit erhalten werden kann, die fast das gesamte Vitamin der Hefe enthält und autolysierte Hefe genannt wird. Es konnte später gezeigt werden, daß die Hefebestandteile darin nicht vollständig autolysiert sind, denn wenn die Flüssigkeit auf 60—70° erhitzt wird, so fällt Eiweiß in ziemlich großen Mengen aus. Wurde nun die Azetonmethode auf diese Flüssigkeit ausgedehnt, so war die Menge der azetonunlöslichen Fraktion viel größer und betrug etwa 1125 g aus 5 kg Preßhefe. Nun konnten wir zeigen, daß, wenn man die Phosphorwolframate des Cholins, Betains, Stachydrins, Guanins, Adenins, Guanidins, Kreatinins und Nikotinsäure auf ihre Löslichkeit in Azeton-Wassergemischen von verschiedener Zusamensetzung prüft, sich die Löslichkeit wie folgt verhält:

25% Azeton → 100% → 50% → 75%.

Wenn man diese vier Konzentrationen wählt, so ist die Löslichkeit im 25%igen Azeton am geringsten, im 75%igen Azeton am größten. Nun konnten wir mit Dubin (493) zeigen, daß die autolysierte Hefe viel mehr Vitamin enthält als Vitaminextrakte, die durch Erschöpfung der Hefe mit verschiedenen Lösungsmitteln hergestellt werden. Aus diesen Gründen wäre die autolysierte Hefe für die Vitamingewinnung allen anderen Extrakten überlegen, wenn nicht zugleich eine große Menge von inaktiven Extraktivstoffen mit in Lösung gehen würde. Behandelt man den aus der autolysierten Hefe erhaltenen Phosphorwolframsäureniederschlag direkt mit wasserfreiem Azeton, so bleibt ungefähr ein Drittel davon unlöslich, in dem sich eine große Menge von Purinderivaten befindet. Gebraucht man dagegen die Azeton-Wassermethode, wie oben skizziert, so erhält man aus dem eben besprochenen Niederschlag, der 1125 g betrug, die folgenden Fraktionen:

Total. Niederschlag	Löslich in 25% Azeton	Löslich in 100% Azeton	Löslich in 50% Azeton	Löslich in 75% Azeton	Unlöslicher Rückstand
1125 g	522 g = (46,4%)	190 g = 16,8%	155 g = 13,7%	108 g = 9,6%	150 g = 13,3%

Dieser Methode könnte demnach eine Bedeutung zukommen, doch sind in diesem Falle noch keine Tierversuche angestellt worden[1]).

Eine Methode, die seinerzeit große Fortschritte versprach, wurde von Seidell (495) beschrieben. Wenn man z. B. einen Liter von autolysierter Hefe mit 50 g von Lloyds Reagens (Fullerserde) schüttelt und stehen läßt, dann den Niederschlag filtriert und mit verdünnter Salzsäure auszieht, so wird

[1]) Inzwischen wurde diese Methode von Drummond (494) noch weiter bearbeitet, indem er verschiedene Phosphorwolframate auf ihre Löslichkeit untersucht und die praktische Anwendungsmöglichkeit dieser Befunde diskutiert.



aus der Lösung das B-Vitamin quantitativ entfernt, da das Filtrat sich vollständig negativ verhält. Die große Hoffnung, die wir in diese Methode gesetzt haben, hat sich nicht verwirklicht. Denn erstens ist es sehr schwer, das Vitamin aus der Fällung wiederzugewinnen, und zweitens wird zugleich eine große Anzahl von Substanzen mitadsorbiert, die sich schwer entfernen lassen. Schließlich ist es R. R. Williams und Seidell (496) gelungen, das Vitamin durch Verarbeitung des Niederschlages mit 5%iger Natronlauge zu entziehen, wobei es sich herausstellte, daß das Vitamin durch viel Adenin verunreinigt war. Daß dabei das B-Vitamin durch Alkalien inaktiviert wird, ist nicht zu befürchten. Osborne und Leavenworth (496a) konnten zeigen, daß verdünnte Alkalien nicht gefährlich sind, besonders dann nicht, wenn die Einwirkung von kurzer Dauer ist. Zum Freimachen des Vitamins können die Methoden benutzt werden, die für die Alkaloiddarstellung aus Fullers Erde-Niederschlägen von Rhodehamel und Stuart (496b) empfohlen werden. Neuerdings hat Seidell (496c) seine Fullers Erde-Methode mit meinen Silberverfahren kombiniert und versprechende Resultate erhalten. Er nimmt das Freimachen des Vitamins mit Barytlösung vor, indem das Filtrat rasch neutralisiert wird. Aus der Lösung werden zuerst die Purinsubstanzen durch Fällen mit $AgNO_3$ entfernt, worauf im Filtrat das Vitamin durch Fällen mit ammoniakalischer $AgNO_3$-Lösung gewonnen und in derselben Weise umgefällt wird. Die erhaltene Verbindung wurde auf ihren Silbergehalt analysiert, obwohl nach meinen Befunden noch ein kompliziertes Gemisch und wahrscheinlich auch Nikotinsäure vorliegt. Wie ich mich überzeugen konnte, kann statt Baryt auch Ammoniak oder Pyridin zur Extraktion benutzt werden oder man kann nach dem Verfahren von Eddy, Heft und Stevenson (l. c. 129c) das Vitamin mit spezieller Tierkohle adsorbieren und durch Eisessig wieder in Freiheit setzen. Diesen letzten Befund konnte ich auch bestätigen. Voegtlin und White (497) haben das Vitamin an Mastix und kolloidales Arsensulfid adsorbieren können, wobei die Verunreinigung nicht aus Adenin, sondern aus Guanin bestand.

Drummond (498) hat unsere Angaben über das B-Vitamin einer Nachprüfung unterzogen, und obwohl er sie zum größten Teil bestätigen konnte, kam er zu dem Schluß, daß unseren chemischen Arbeiten keine Bedeutung zukommt, weil die Vitamine bei den verschiedenen Fällungsmethoden in Wirklichkeit nicht gefällt, sondern nur an die Niederschläge adsorbiert werden. Die Eigenschaft, absorbiert zu werden, kommt vielen bekannten rein chemischen Substanzen zu. Ich brauche hier nur an das Lloydsche Reagenz zu erinnern, das, wie ich mich selbst an Ratten überzeugen konnte, Strychnin und andere Alkaloide quantitativ adsorbiert. Auch reiner Traubenzucker wird von manchen Blutkohlenarten in ganz beträchtlichen Mengen adsorbiert. Übrigens hat Drummond die Fällung mit Silbernitrat-Baryt in einer von mir abweichenden Weise ausgeführt und hat als Versuchstiere Ratten

benutzt, die, wie wir sehen werden, sich von Tauben und Hühnern abweichend verhalten.

Abderhalden und Schaumann (499) haben in letzter Zeit eine große Arbeit über die Hefe veröffentlicht, die leider so unklar geschrieben ist, daß es schwer zu beurteilen ist, ob sie einen Fortschritt bedeutet. Diese Autoren nehmen in Anlehnung an die Schaumannsche Phosphatidtheorie an, daß das B-Vitamin der Hefe sich in diesem Ausgangsmaterial als ein Nukleoproteid vorfindet. Sie waren imstande, ein Nukleoproteid aus der Hefe zu isolieren, das sich als aktiv erwies. Tauben konnten damit durch Gaben von einem halben Gramm täglich 70 Tage am Leben erhalten werden. Wir haben bereits gesehen, daß solchen Angaben vorläufig keine Bedeutung zukommt, da es sich dabei um Adsorptionserscheinungen, ähnlich denen bei Fullerserde handeln könnte. Die Autoren nehmen außerdem an, daß die Muttersubstanz des Vitamins je nach dem Ausgangsmaterial verschieden sein soll. Das Vitamin wurde aus Hefeextrakten durch Azetonfällung gewonnen, wobei zwecks Reinigung diese Fällung einige Male wiederholt wurde. Diese Rohfraktion wurde physiologisch untersucht und es wurde gefunden, daß sie Taubenberiberi zwar heilt, aber die Tiere nicht dauernd am Leben erhalten kann. Ein anderes Präparat wurde ebenfalls aus der Hefe durch Behandlung mit Alkalien gewonnen. Diese Substanz heilte Tauben-Beriberi nicht, war aber imstande, zugleich mit dem Azetonpräparat verabreicht, Tauben nahezu dauernd am Leben zu erhalten. Durch wiederholte Fällung mit Sublimat wurden aus dem Azeton-Präparat eine ganze Anzahl von Substanzen isoliert, unter welchen scheinbar nur eine einzige neue Substanz in reinem Zustande erhalten worden ist. Diese Base, Aschamin genannt, besaß die Struktur von Dimethylpropenylamin, die Formel

$$C_5 C_{13} ON = \underset{OH\ \ H}{N} \begin{cases} CH = CH \cdot CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$$

und erwies sich als unwirksam gegen Beriberi. In anderen untersuchten Fraktionen wurde stets Betain als Verunreinigung aufgefunden. Alle diese Substanzen waren aus hydrolysierter Hefe bereitet, und die Autoren glauben, daß die wirksame Substanz der Betaingruppe angehört, d. h. die Struktur dieser Substanzen besitzt. In einer späteren Arbeit gibt Abderhalden (500) an, daß die wirksame Substanz durch absoluten Alkohol oder absoluten Alkohol und Azeton nicht quantitativ aus der Hefe entfernt werden kann, eine Tatsache, die uns nicht neu ist.

Sugiura (501) führte Hefe- wie auch Karottenextrakte in Kollodiumsäcke ein und ließ den Inhalt der Säcke durch die Membran durchgehen, wobei sich das Produkt an der Außenseite kristallinisch ausschied. Es wurde offenbar gehofft, die aktive Substanz auf diese einfache Weise rein darzustellen, doch dialysierte natürlich das ganze Hefegemisch.

Dagegen wurde von Osborne und Wakeman (502) eine Arbeitsmethode beschrieben, die mehr Erfolg verspricht. Das Verfahren besteht hauptsächlich darin, daß die Autolyse des Zellinhaltes der Hefe vermieden wird, indem gewaschene Hefezellen in kochendes Wasser, das mit etwas Essigsäure versetzt ist, eingeführt werden, wobei das Eiweiß koaguliert und ein Hefeextrakt, von Autolyseprodukten befreit, als Ausgangsmaterial dienen kann. In einem konkreten Falle kam 4,5 kg feuchte Hefe gleich 830 g Trockenhefe zur Bearbeitung. Dieses Material wurde in kochendes Wasser eingebröckelt, die Masse zentrifugiert und der Rückstand wieder mit Wasser ausgezogen. Im ganzen wurden dazu 15 l Wasser benutzt; die vereinigten Extrakte wurden zu 2 l eingedampft und in 3 l 93%igen Alkohol hineingegossen, so daß die Stärke des Alkohols auf 52%, dem Gewicht nach, sank. Die Fällung, die unwirksam war, wurde abfiltriert und das Filtrat und Waschflüssigkeit auf 30 ccm eingeengt. Diese Flüssigkeit wurde in 1960 ccm 93%igem Alkohol hineingegossen, worauf der Gehalt der Gesamtlösung an Alkohol auf 79% sank. Diese zweite Fällung wurde zweimal in 100 ccm Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt, wobei der Gehalt an Alkohol 90% erreichen soll. Diese Fraktion soll fast das gesamte B-Vitamin der Hefe enthalten und entspricht 6,2% der trockenen Hefe. Das Präparat zeigte saure Reaktion, gab eine starke Fällung mit Bleiazetat, auch mit Sublimat, und 25% dieser Fraktion konnte mit Silbernitrat-Baryt gefällt werden. Diese Arbeit zeigt, daß das Vitamin der nichthydrolysierten Hefe in starkem Alkohol unlöslich ist. Auch diese Methode ist nach meinen Befunden nicht sehr praktisch, da die Resultate sehr schwankend sind, und da eigentlich bei jeder neuen Hefemenge die Fällungsgrenzen von neuem bestimmt werden müssen. Die Fällung des Vitamins war in unseren Versuchen nur partiell.

Wir verfügen auch über einen Bericht über Chemie der Hefe von Myers und Voegtlin (503). Diese Forscher waren imstande, das B-Vitamin der Hefe mit Olivenöl auszuschütteln; das Verfahren besaß aber scheinbar keine besondere Vorteile gegenüber der üblichen Extraktion, so daß sie später Methylakohol mit etwas Salzsäure versetzt zur Extraktion anwandten. Der erhaltene Extrakt wurde im Vakuum eingeengt und der Destillationsrückstand mehrere Male mit verdünnter Salzsäure ausgezogen. In diesem Auszug wurden die Purinbasen mit Silberazetat gefällt. Die Fällung wurde abfiltriert und zu dem Filtrat mehr Silberazetat zugesetzt, dann eine gesättigte Barytlösung. Diese Fällung wurde in üblicher Weise zersetzt und im Filtrat das Histidin mit Quecksilbersulfat entfernt. Im Filtrat wurde das Vitamin mit absolutem Alkohol vollständig gefällt. Die Fällung wurde in Wasser gelöst, von Quecksilber befreit, worauf eine sehr aktive Lösung erhalten wurde. Diese Lösung lieferte eine braune Diazoreaktion und enthielt ein Produkt, das dem Histamin ähnlich war. Wurde die Lösung eingeengt, so wurden Kristalle erhalten, die nur so

lange wirksam waren, solange sie mit der Mutterlauge umgeben waren. Wurden die Kristalle mit Alkohol gewaschen, so änderte sich ihre kristallinische Form von Spindeln zu Prismen. Werden dagegen die Prismen aus Wasser umkristallisiert, so werden wieder Spindeln erhalten. In diesen Versuchen wurde das Vitamin durch Trocknen inaktiviert. Die Adsorptionsmethoden erwiesen sich auch hier als nicht spezifisch.

Andere Ausgangsmaterialien.

Hulshoff-Pol (l. c. 59 und 504) berichtete über weitere Versuche mit der X-säure aus Katjang-idjoe Bohnen (Phasaeolus radiatus), allerdings ohne weitere Angaben über die Chemie dieser Substanz. Wir haben im Jahre 1912 die Milch (l. c. 324) in dieser Hinsicht untersucht. Als Ausgangsmaterial dafür wurde ein Milchtrockenpräparat benutzt, das unter dem Namen „Trumilk" in Handel kommt. Dieses wurde mit Alkohol und Äther ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden eingeengt und der Rückstand mit 10% Schwefelsäure 5 Stunden hydrolysiert. In dieser Weise wurde aus 1398 g des Präparats 51 g Phosphorwolframsäureniederschlag erhalten. Aus diesem Niederschlag wurde in üblicher Weise die Silberbarytfraktion hergestellt. Die zersetzte Fällung gab eine geringe Kristallmenge, die bei 230° schmolz und Taubenberiberi deutlich zu heilen vermochte. Aus Ochsenhirn (l. c. 324) konnte auf dieselbe Weise aus 2180 g Trockenhirn 220 g Phosphorwolframsäureniederschlag und eine Spur einer kristallinischen Substanz aus der Silberbarytfraktion erhalten werden, die bei 203° schmolz und ebenfalls heilende Eigenschaften besaß. Voegtlin und Towles (505) untersuchten die Extrakte aus dem Rückenmark und fanden, daß die autolysierten Extrakte wirksamer waren als die natürlichen Extrakte.

Aus 42 Litern des Limonensaftes des Handels (l. c. 324) konnten wir 1200 g von Phosphorwolframaten erhalten, woraus eine Vitaminfraktion, die 5,9 g betrug, erhalten wurde. Obwohl nichts aus dieser Fraktion auskristallisieren wollte, erwies sich die Lösung für Taubenberiberi heilend. Bei unserem Nachweis der Vitamine in der oben zitierten Arbeit konnte zwar die Gegenwart von B-Vitamin bewiesen werden, doch war die kristallinische Substanz selbst vielleicht nur durch das Vitamin verunreinigte Nikotinsäure.

Sullivan und Voegtlin (506) fraktionierten Weizenkleie-, Erbsen- und Ochsenleberextrakte. Die Rückstände aus den entsprechenden alkoholischen Extrakten wurden in einem Strom von Kohlensäure mit 5—10% Schwefelsäure während 5 Stunden hydrolysiert. Die Niederschläge, die mit Phosphorwolframsäure erhalten wurden, wurden entweder direkt oder nach dem Auflösen in 50% Alkohol mit neutralem Bleiazetat zerlegt. Die Filtrate wurden, nach der Entfernung von Blei, mit einem Überschuß von Silberazetat gefällt und nach der Entfernung des Purinniederschlages mit Baryt behandelt.

Steenbock (507) bereitete eine in Wasser-Azeton lösliche Fraktion aus Eigelb, die wirksam und nicht quantitativ mit Phosphorwolframsäure fällbar war. McCollum und Simmonds (l. c. 315) suchten das B-Vitamin durch Extraktion mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln zu konzentrieren. Sie fanden, daß Bohnen mit Äther, Benzol oder Azeton erschöpft werden können, ohne das das Vitamin in Lösung geht. Dann kann man mit Alkohol ausziehen; die eingedunstete Lösung läßt sich gut in Benzol aufnehmen. Dieselbe Methode wurde auf die Verarbeitung von Weizenkeimen und Schweineleber erweitert.

Synthetische Versuche.

Obwohl wir selbst einige synthetische Versuche mit Nikotinsäure angestellt haben, gestützt auf das Vorkommen dieser Säure in den Vitaminfraktionen verschiedener Herkunft, sahen wir ein, daß theoretische Gründe für diesen Ideengang kaum vorhanden sind. Williams (l. c. 473) dagegen hat Versuche dieser Art angestellt. Er kondensierte p-Oxynikotinsäure mit sich selbst oder auch mit Nikotinsäure und glaubte zu sehen, daß das resultierende erste Kondensationsprodukt auf die Geflügelberiberi energischer einwirkte, als alle anderen ähnlich zusammengesetzte Kondensationsprodukte. Darauf hat Williams (508) die sehr verlockende Theorie aufgestellt, daß Oxypyridine sowie Pyridinkarbonsäuren in zwei isomeren Formen vorkommen, die verschiedene Kristallform besitzen und unter gewissen Bedingungen in einander übergeführt werden können. Die labile Form soll einige Tage intakt bleiben und in diesem Falle heilende Eigenschaften besitzen, dann wird sie in die inaktive, stabile Form umgewandelt. Später hat Williams (509) seine Theorie auf gewisse Pyrimidin- und Purinderivate erweitert, nämlich solche, die theoretisch imstande sind, den Betainring zu bilden. Williams und Seidell (l. c. 496) haben in der Tat versucht, das Adenin, das aus der autolysierten Hefe durch Adsorption an Fullerserde gewonnen wurde, durch Kochen mit Eisessig und Essigsäureanhydrid in eine isomere Form zu verwandeln. Dieser labilen Form sollte eine therapeutische Bedeutung zukommen, nach dem Umkristallisieren sollte diese Eigenschaft verloren gehen, wobei diese Substanz in gewöhnliches Adenin zurückverwandelt werde. Die Theorie von R. R. Williams erklärte sehr schön die geringe Stabilität des B-Vitamins, doch leider ließ sie sich nicht bestätigen. Voegtlin und White (l. c. 497) suchten vergeblich ein aktiviertes Produkt aus dem Adenin zu erhalten, während Harden und Zilva (510) dasselbe bei o-Oxypyridinen und Adenin anstrebten. Da der Ideengang von Williams nicht bestätigt werden konnte und auch von Williams selbst seit 1916 keine weiteren Mitteilungen darüber vorliegen, so kann die Angelegenheit wahrscheinlich als abgeschlossen betrachtet werden.



Stabilität des Antiberiberi-Vitamins gegen Hitze, chemische und physikalische Agenzien.

Schon seit den Forschungen von Grijns (l. c. 52) wissen wir, daß das B-Vitamin aus Katjang-idjoe Bohnen beim Erhitzen auf 120° seine heilende Eigenschaften verliert. Seit dieser Zeit hat sich eine Anzahl von Autoren mit dieser Frage beschäftigt. Doch hat sich bald herausgestellt, daß eine Anzahl von Faktoren dabei mitspielen. Zu solchen Faktoren gehörten der relative Reichtum des angewandten Ausgangsmaterial an diesem Vitamin, die chemische Reaktion des Substrates und die Dauer der Hitzeeinwirkung[1]). Obwohl diese Frage wegen ihrer ätiologischen und diätetischen Bedeutung praktisch sehr wichtig ist, besitzt sie nur ein mäßiges theoretisches Interesse, solange das Vitamin selbst nicht rein dargestellt und in seinen Eigenschaften bekannt geworden ist. Erst dann werden wir imstande sein, derartige Versuche exakt durchzuführen. Aus der Bespechung der Isolierungsversuche ist es ohne weiteres klar, daß dieses Vitamin ziemlich beständig ist und einer Anzahl von chemischen und physikalischen Eingriffen widerstehen kann. Um so schwerer ist es zu verstehen, in welchem Stadium der Bearbeitung diese Substanz zugrunde geht. Bei der Fraktionierung begegnen wir dieser Substanz scheinbar ohne besonders große Verluste bis an das Endstadium, worauf die Wirksamkeit schnell zum Verschwinden gebracht wird. Man gewinnt fast den Eindruck, daß die Begleitsubstanzen das Vitamin zu stabilisieren vermögen. Wir müssen zugeben, daß wir über die Ursache dieser Erscheinung nichts wissen, und obwohl diese Labilität später eine äußerst einfache Erklärung finden könnte, so erscheint sie uns heute merkwürdig geheimnisvoll.

Was die Löslichkeit des B-Vitamins anbelangt, so haben wir die hierher gehörenden Daten an verschiedenen Stellen bereits mitgeteilt. Alle Autoren scheinen darüber einig zu sein, daß diese Substanz in starkem Alkohol unlöslich ist. Es sind auch manche Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß diese Substanz durch andauerndes Kochen in alkoholischer Lösung inaktiviert werden kann. Was die Wirkung der Hitze anbelangt, so varieren die Angaben sehr. Ebenso verhält es sich mit der Wirkung von Alkalien. Dagegen sind die Autoren darüber einig, daß dieses Vitamin gegen Säuren nahezu resistent ist. Von anderen chemischen Agenzien ist die Diazotierung nach den Angaben von Mc-Collum und Simmonds (l. c. 315) von keinem Einfluß, was vor kurzer Zeit auch von Funk und Dubin (511) für eine analoge Substanz bestätigt werden konnte. Wir konnten auch zeigen, daß die Substanz, die das Wachstum der Hefe stimuliert, durch Reduktion mit koll. Palladium und Wasserstoff sowie mit Zink und Salzsäure und Oxydation mit fein verteiltem Platin und Sauerstoff während 7—8 Stunden, nicht zerstört wird. Außerdem waren wir (512)

[1]) Emmett und Luros (l. c. 94) geben eine gute Bibliographie über diese Frage.

imstande, im Jahre 1916 zu zeigen, daß die Einwirkung von Radium, in Dosen, wie sie in der Radiumtherapie benutzt werden, keinen zerstörenden Einfluß auf das B-Vitamin der autolysierten Hefe ausübt. Damit im Einklang steht die Arbeit von Zilva (513), der die Wirkung der ultravioletten Strahlen in dieser Beziehung untersuchte. Im Gegensatz zu den obigen Angaben berichten Sugiura und Benedict (514), daß große Dosen von γ-Strahlen des Radiums das Vitamin der autolysierten wie auch trockenen Hefe nahezu vernichten. Weill und Mouriquand (515) führten analoge Versuche mit Röntgenstrahlen an Gerstenkörnern aus.

Nachweis und Bestimmung des Antiberiberi-Vitamins.

In den Anfängen der Vitaminforschung stand uns zum Nachweis des B-Vitamins nur eine einzige Methode zur Verfügung. Beriberi wurde bei Hühnern und Tauben (die letztgenannten Tiere wurden öfter dazu benutzt) durch Füttern mit weißem Reis hervorgerufen und das zu prüfende Präparat wurde per os oder intramuskulär[1]) eingeführt. Diese letzte Methode besitzt den Vorteil, daß man eine rasche Wirkung erzielt und daß man auch sicher ist, daß die Lösung von dem Tiere ausgenutzt wird und nicht vielleicht aus dem Schnabel wieder ausfließt. Ein negatives Ergebnis der therapeutischen Maßnahmen beweist durchaus noch nicht, daß die zu prüfende Lösung unwirksam sei. Negative Resultate können dadurch bedingt sein, daß die Erkrankung des Tieres zu weit fortgeschritten ist, um durch die obigen Maßnahmen beeinflußt zu werden, oder die Fehler können durch die Gegenwart von toxischen Produkten bedingt sein. Hauptsächlich durch die Bemühungen von Osborne und Mendel wie auch McCollum und seinen Mitarbeitern ist dann die zweite Methode ausgearbeitet worden, die wir schon bei der Besprechung der Vitaminbedürfnisse der Ratten behandelt haben. Die Methode besteht darin, daß man das zu prüfende Präparat zu einer vollständigen Nahrung zusetzt, der nur das B-Vitamin fehlt. Kann damit Wachstum bei jungen Ratten erzielt werden, so ist die Gegenwart dieses Vitamins bewiesen. Diese Methode ist sicherer, besitzt aber den Nachteil, daß sie noch viel längere Zeit in Anspruch nimmt. Beide Methoden sind insofern ungünstig, als man bei den Isolierungsversuchen bei jeder neuen Fraktion, auf das Ergebnis der Tierversuche warten muß, während die Vitaminpräparate sich weiter und weiter zersetzen. Aus diesen Gründen war man schon seit langer Zeit bemüht, eine Methode ausfindig zu machen, die es gestattet, den Nachweis in der kürzesten Zeit durchzuführen. Auch aus praktischen Gründen wäre eine solche Methode von Vorteil, um den Vitamingehalt verschiedener Nahrungsmittel einzuschätzen.

---

[1]) Wir waren einer der ersten, die die parenterale Zufuhr dieses Vitamins anwandten. Wir konnten leider aus der Literatur nicht ersehen, wer diese Methode als erster einführte.



Der erste Versuch in dieser Richtung wurde von Fraser und Stanton (l. c. 55) gemacht. Auf der Phosphormangeltheorie von Schaumann fußend, glaubten sie aus dem P-Gehalt des Reises auf seinen Vitamingehalt schließen zu dürfen. Voegtlin und Myers (516) haben ebenfalls den P-Gehalt des Weizens und des Maises als einen ziemlich guten Indikator betrachtet. Dagegen zeigte Green (517), daß, wenn man den P-Gehalt des amerikanischen Maises als Einheit annimmt, dann alle südafrikanischen Maissorten, die sehr phosphorarm sind, als vitaminarm betrachtet werden müßten, was durchaus nicht der Fall ist. Ottow (518) ist ebenfalls der Meinung, daß die Bestimmung des P-Gehaltes allein zu trügerischen Schlüssen führen kann. Er glaubt, daß die Bestimmung der Menge der alkohollöslichen Fraktion des Reises schon viel sicherer sei, während von ihm als die einzige zuverlässige Methode die Anwendung von Tierversuchen betrachtet wird.

Wir (519) suchten zuerst in Nahrungsmitteln, die eine geringe Menge Reststickstoff aufweisen wie z. B. die Milch, uns durch die N-Bestimmungen ein Urteil über die Vitaminmenge zu bilden. Zu diesen Zwecken wurde ein alkoholischer Extrakt aus selbstbereiteter Trockenmilch und daraus der mit Phosphorwolframsäure fällbare Anteil dargestellt und auf N-Gehalt analysiert. Das einzige Ergebnis, das dabei erzielt wurde, war, daß durch Zentrifugieren der Milch ein großer Teil des Reststickstoffs verloren geht und offenbar in die Sahne übergeht. Während in einer nichtzentrifugierten Milch von dieser Fraktion im Mittel 2,2 mg per Liter enthalten ist, betrug diese Menge in der zentrifugierten Milch nur 1,4 mg. Dies beweist vielleicht, daß Milchfett (Butter) stickstoffhaltige Vitamine enthalten kann. Da wir ferner gesehen haben, daß die Vitaminfraktionen Substanzen enthalten, deren Stickstoff sich nur teilweise nach Kjeldahl bestimmen läßt, haben wir auch den Unterschied in der Analyse des Stickstoffs nach Dumas und Kjeldahl zur Schätzung der Vitaminfraktion benutzen wollen. Da aber diese Fraktion relativ große Mengen von Pyridinderivaten enthält, so ist diese Methode ohne Wert, solange wir den Zusammenhang dieser Substanzen mit den Vitaminen nicht kennen. Brill und Alincastre (520) suchten auf diese Weise aus der Phosphorwolframsäurefällung aus verschiedenen Gemüsearten den maximalen Vitamingehalt zu ermitteln. Aus dem N-Gehalte der aktivierten Fullerserde, aus autolysierter Hefe abgeschieden, suchte Seidell (521) den Vitamingehalt der Hefe zu ermitteln. Auch Eddy (522) arbeitete auf dieselbe Weise, um zur Schätzung des Vitamingehaltes eines mit Fullerserde dargestellten Präparats aus dem Pankreas zu gelangen. Da die Fullerserde bei der Fällung größere Mengen von inaktivem Material mitreißt, so besitzt auch diese Methode keine Bedeutung.

Wir haben bereits bei der Chemie des B-Vitamins gesehen, daß wir uns oft Reaktionen bedient haben, die von Folin und Macallum (l. c. 486) für die Bestimmung der Harnsäure und Phenole eingeführt wurden. Es ist

von uns, wie auch später von anderen Forschern, mitgeteilt worden, daß alle vitaminhaltigen Extrakte diese Reaktion liefern. Die Reaktion beruht auf der Entwickelung von blauer Farbe mit Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure nach Sodazusatz. Die chemische Natur der diese Reaktionen liefernden Substanzen ist von dem Verfasser und Macallum (523) wie auch von Lewis und Nicolet (524) untersucht worden. Wir konnten auch mit Macallum zeigen, daß wenn man einen Schnitt durch das Maiskorn macht und diese Reaktionen in situ ausgeführt werden, die blaue Farbe sich an den Stellen entwickelt, die bekannterweise reich an Vitamin sind. Natürlich sind diese Stellen auch an anderen Extraktivstoffen reicher. Als diese Methode zur chemischen Analyse der verschiedenen Maismahlprodukte zur Anwendung kam (525), konnten wir an Extrakten, die in der Kälte und in der Wärme hergestellt wurden, zeigen, daß die entwickelte Farbe mit dem Vitamingehalt ansteigt. Bei den in der Wärme hergestellten Extrakten war die Farbe schwächer, was darauf hinweist, daß die färbungliefernden Substanzen in der Hitze zerstört werden. Wenn es sich auch später mit großer Wahrscheinlichkeit herausstellen wird, daß diese Reaktionen mit dem Vitamin nichts Gemeinsames besitzen, können sie sich bei der Vitaminfraktionierung als nützlich erweisen, indem sie als ein Reinheitsindex der isolierten Substanzen betrachtet werden können. Diese Reaktionen können wahrscheinlich auch dazu dienen, um die Reinheit der isolierten Lipoide zu beurteilen.

Green (526) suchte an der Hand einer biologischen Methode (Tierversuchen) den Vitamingehalt der verschiedenen Nahrungsmittel zu ermitteln. Die Methode wurde aus der Lebensdauer der Tauben bei verschiedenen vitaminreichen und vitaminarmen Nahrungsstoffen abgeleitet. Als Resultate dieser Studien hat Green die Formel

$$S = \frac{C}{V - x} \cdot \frac{1}{K}$$

aufgestellt, in welcher S die Lebensdauer, C die Vitaminmenge, die das Tier verlieren kann, ohne an Beriberi zu erkranken, V die Vitaminmenge, die nötig ist um eine gegebene Nahrungsmenge im Stoffwechsel zu verwerten, x die Vitaminmenge in der gegebenen Nahrung, K die Konstante, die von der Qualität und Quantität der verabreichten Nahrung abhängig ist, bedeutet. Mit Hilfe dieser Formel wurde der Vitamingehalt verschiedener Nahrungsmittel und besonders der Maisprodukte festgestellt. Die erhaltenen Zahlen stimmten im allgemeinen mit den Erfahrungen überein, die von anderen Forschern mit denselben Produkten gemacht worden. Der schwache Punkt der Formel liegt darin, daß nach ihr der weiße Reis noch vitaminhaltig sein muß, was zum mindesten unbewiesen ist. Außerdem ist es wahrscheinlich, daß das Überleben von Tauben von vielen unbekannten Faktoren abhängig ist.

Wir kommen nun zu der Besprechung einer Methode, die schon teilweise unter den Vitaminerfordernissen der Hefe behandelt wurde und die gewisse Erfolge verspricht. Die Methode beruht darauf, daß gewisse Hefearten einer Zufuhr von vitaminartigen Substanzen bedürfen, um wachsen zu können. Wir haben die Arbeiten von Williams (l. c. 128), Bachmann (l. c. 129) und Abderhalden und Schaumann (l. c. 499) behandelt, die zu der Entwickelung dieser Methode führten. Bald darauf wurden Arbeiten veröffentlicht, die sich die Aufgabe stellten, die obige Methode praktischer zu gestalten. Eddy und Stevenson (527) unterwarfen die Methode von Bachmann einer Nachprüfung und fanden, daß sie nicht sehr zuverlässig ist. Daraufhin wandten sie sich der Methode von Williams zu, indem sie sie durch das Einführen von genau kalibrierten Mikropipetten (ähnlich denen, die bei der Opsoninmethodik benutzt werden) zur Entnahme von Hefezellenaufschwemmung und der Vitaminlösung etwas exakter gestalteten. Die Hefe- und Vitamineinheiten, mit den nötigen Kontrollen, werden auf ein Objektglas entleert, in welches kleine Quadrate geätzt sind, und im Brutschrank gehalten. Nach einer gewissen Zeit werden die Gläser aus dem Brutschrank entnommen, gefärbt und die Zellen gezählt. Die Schwierigkeit dieser Methode bestand in den Hefezellenklumpen, die oft mit der Zellaufschwemmung eingeführt wurden. Trotz des Schüttelns der Zellaufschwemmung und partiellen Zentrifugierens, um die Klumpen zu entfernen, ließ sich diese Schwierigkeit nicht ganz umgehen. Eddy und Stevenson haben unter anderen Substanzen auch die von uns 1912 und 1913 isolierten Substanzen der Hefe (s. Chemie der Hefe) auf ihre Wirksamkeit geprüft und aktiv gefunden, während Nikotinsäure vollständig unwirksam war. Die aktive Substanz wurde durch Erhitzen auf 100° nicht zerstört, wohl aber teilweise bei 120°. Mit dieser Methode wurde bei stillenden Tieren mehr Vitamin in der Brustvene als in der Jugularvene gefunden.

Dann erschienen fast zu derselben Zeit zwei Methoden, eine von R. J. Williams (528) und die andere vom Verfasser und Dubin (l. c. 511), die beide einen Fortschritt in dem Nachweis der für das Hefewachstum nötigen Vitamine bedeuteten. Die Methode von Williams besteht in folgendem: 0,3 g frische Fleischmann-Hefe werden aus dem Innern des Preßkuchens entnommen und in einem Liter sterilen Wassers aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung wird 1 ccm entnommen, in die Nährflüssigkeit eingeführt und die Kulturen bei 30° während 18 Stunden im Brutofen gehalten, worauf das weitere Wachstum durch Zusatz von Formalin unterbrochen wird. Die Hefezellen werden daraufhin auf einem Goochtiegel filtriert, mit Wasser und Alkohol gewaschen und bei 103° zwei Stunden getrocknet. Mit einer Vitaminlösung von einer nicht angegebenen Quelle wurde eine Wachstumskurve erhalten, die hier reproduziert wird.

Sie zeigt, daß mit höheren Vitaminkonzentrationen die Zellenmenge

proportional ansteigt und daß die Kurve unter günstigen Bedingungen eine gerade Linie darstellt. Williams sah auch, daß gewisse Extrakte wie autolysierte Hefe oder Extrakte, die in Gegenwart von Säure hoch erhitzt wurden, auf das Wachstum der Hefe hemmend wirken können. In solchen Fällen ließ sich durch stärkere Verdünnung ein besseres Resultat erzielen.

Die Methode von Verfasser und Dubin ist noch einfacher und besteht kurz in folgendem. Zuerst wird eine Hefeaufschwemmung durch Schütteln einer Platinöse einer 48stündigen Hefekultur in 100 ccm steriler Nägelilösung hergestellt. Es ist am besten für diese Zwecke untergärige Hefe anzuwenden. Dann werden zwei Reihen von Reagenzgläsern mit der unbekannten Vitaminlösung, sowie zwei Kontrollen, die Hefeaufschwemmung allein und

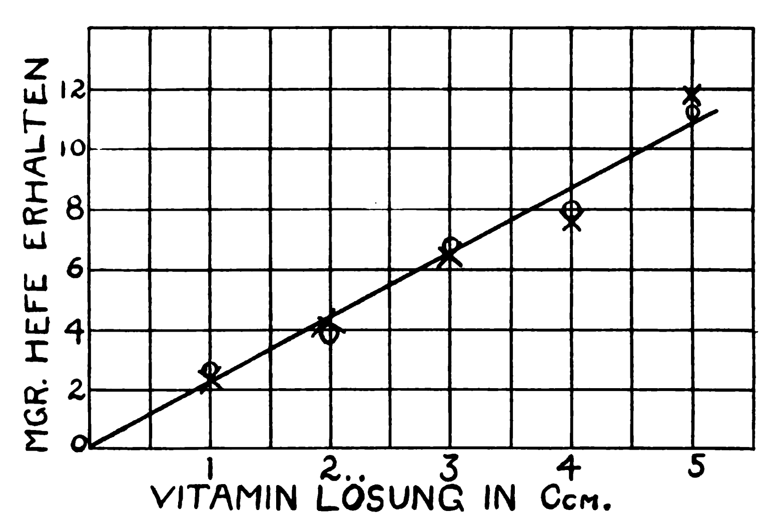


Abb. 47. Einfluß der Vitaminkonzentration auf das Hefewachstum (nach R. J. Williams).

die Vitaminlösung allein, bereitet. Diese letzte Kontrolle ist nicht sehr wichtig und dient nur dazu, um die Bildung eines Niederschlages oder Trübung zu entdecken. Alle diese Reagenzgläser werden 20 Stunden im Brutofen bei 30° gehalten, die Zellen in einem Bade durch Erwärmen auf 70—80° getötet und der Inhalt quantitativ in Zentrifugiergläser übergeführt, deren unterer Teil kapillarartig gebildet und in Millimeter geteilt ist. Sie werden dann 15 Minuten lang zentrifugiert und das Volum, das die Zellen einnehmen, abgelesen. Das Ablesen muß schnell geschehen, da sonst die Zellen die Tendenz zeigen, in die Höhe zu schnellen. Die Kontrolle ohne Vitaminzusatz muß von dem Hauptergebnis abgezogen werden (s. Abb. 48). Eine ähnliche Methode wurde später von Berman (528a) beschrieben.

Bei der Anwendung dieser Methode ließ sich zeigen, daß die Kontrolle mit Hefe allein sehr konstant ist und von den in der Aufschwemmung gebrauchten Hefezellenmenge nahezu unabhängig ist (s. Kurve Abb. 49).

Die Versuche mit steigenden Konzentrationen von autolysierter Hefe ergaben eine Kurve, die von der Kurve von Williams bedeutend abweicht, aber vielleicht eher dem Verhalten der natürlichen Extrakte entspricht. Wir haben uns ebenfalls davon überzeugt, daß die Resultate dieser Methode durch die Gegenwart hemmender Substanzen stark beeinflußt sind. Aus diesen und anderen Gründen scheint es voreilig, mit Hilfe dieser Methode den Vitamingehalt verschiedener Nahrungsmittel bestimmen zu wollen.

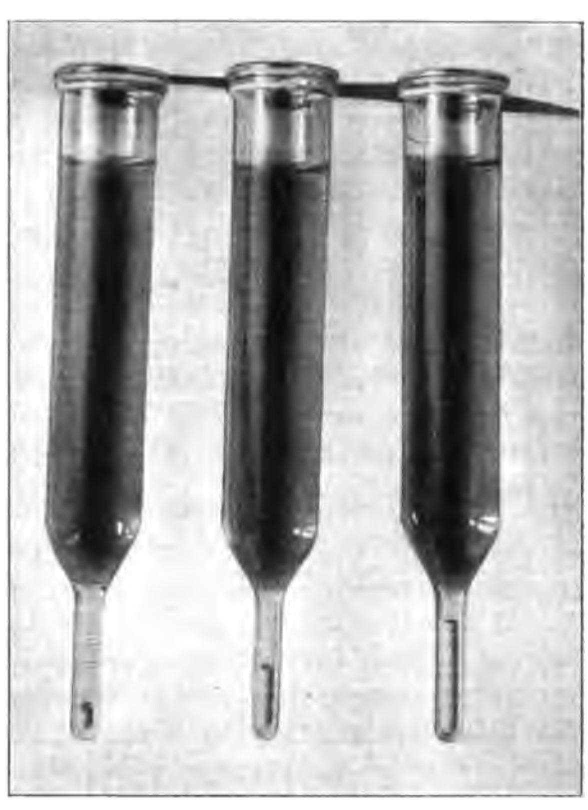


Abb. 48. Zentrifugiergläser zur Bestimmung des B-Vitamins nach der Hefewachstumsmethode. Links die Kontrolle ohne Vitamin, Mitte und rechts verschiedene Vitaminkonzentrationen (nach Funk-Dubin).

Eine ganze Anzahl von Problemen ist von uns mit Hilfe dieser Methode in Angriff genommen worden und wir wollen einige der Resultate hier mitteilen. Es ließ sich zeigen, daß die von dem Verfasser isolierten und analysierten Substanzen der Hefe nach 7 Jahren noch eine deutliche Aktivität zeigen, obwohl diese Substanzen zum konstanten Schmelzpunkt umkristalisiert wurden, und obwohl die aus der Hefe isolierte Nikotinsäure sich als inaktiv erwies. Weißer, polierter Reis zeigte keine Wirkung auf das Hefewachstum, dasselbe gilt auch von Vitamin A und C (nachdem das Vitamin B daraus durch Adsorption entfernt worden ist). Nach dieser Methode untersucht, wurde die wirksame Substanz außer im Keim von Zerealien wie Mais und Weizen, auch im Endosperm, wenn auch in viel geringeren Mengen, aufgefunden. Die Substanz, die für das Hefewachstum wirksam ist, erwies sich gegen Hitze als sehr resistent, sie ließ sich diazotieren, oxydieren und reduzieren ohne an Aktivität zu verlieren. Mit dieser Methode als Kontrolle wurde eine Fraktionierung der Hefe ausgeführt, über welche wir schon teilweise berichtet haben (Funk und Dubin, l. c. 511), die aber noch nicht abgeschlossen ist.

Die Anwendung dieser Methoden zum Nachweis von B-Vitamin wurde von Souza und McCollum (529) kritisiert. Sie wandten die erste Methode

von Williams, die etwas modifiziert wurde, für ihre Studien an und fanden als Regel, daß mit steigenden Mengen von B-Vitamin das Wachstum der Hefe sich günstiger gestalten läßt. Sie glauben aber, daß die Methode kaum zum Nachweis des B-Vitamins Verwendung finden kann, weil auch ein Zu-

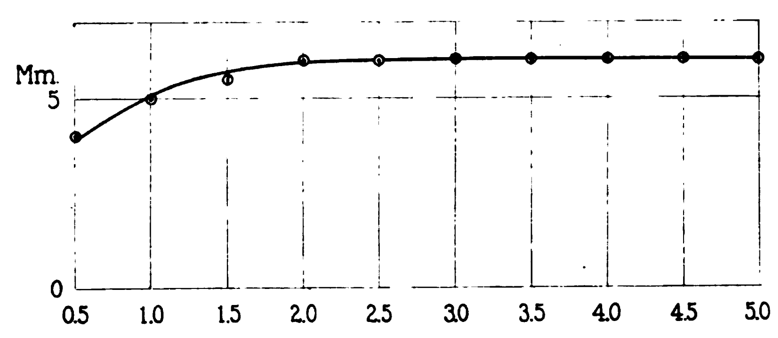


Abb. 49. Einfluß der Hefezellenkonzentration bei konstanter Vitaminmenge (nach Funk-Dubin).

satz von Glukose und Aminosäuren einen wachstumbeschleunigenden Einfluß zeigen. Wenn wir aber die experimentellen Belege dieser Autoren ins Auge fassen, so ersehen wir, daß der Zusatz einer 10 %oigen Glukoselösung während der ersten 24 Stunden im Brutofen kaum einen Unterschied gegen-

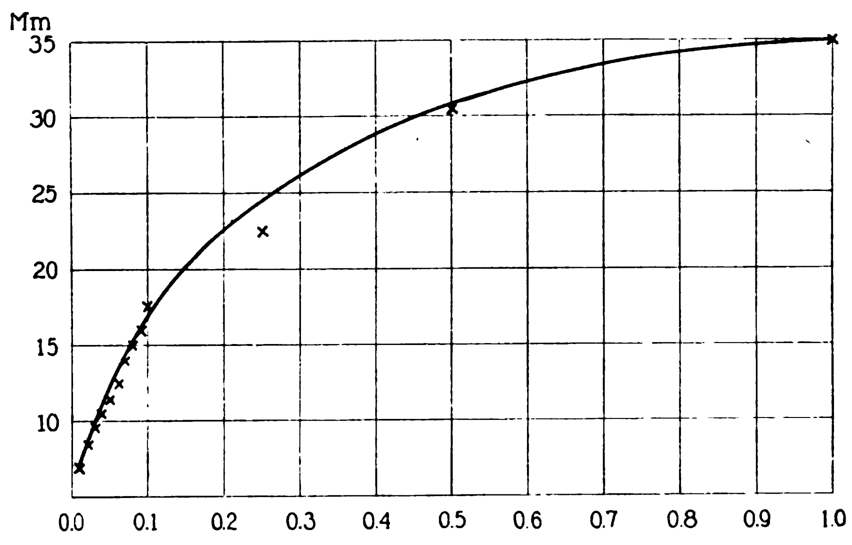


Abb. 50. Wachstum der Hefe unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen autolysierter Hefe (nach Funk-Dubin).

über den Kontrollen zeigte, erst nach 48 Stunden machte sich, wenn auch nicht konstant, ein Einfluß bemerkbar. Diese Verzögerung der Wirkung zeigt ohne Zweifel, daß die beschleunigende Wirkung der Glukose eine sekundäre Erscheinung darstellt und vielleicht durch Plasmolyse einiger Hefezellen ihre Erklärung finden kann. Die Angabe über die günstige Wirkung

der Glukose ließ sich in meinem Laboratorium nicht bestätigen. Wenn Souza und McCollum von dem günstigen Einfluß der Aminosäuren sprechen, meinen sie damit ein Produkt der Hydrolyse von Fleisch mit Schwefelsäure. Dieses Präparat sowie ein alkoholischer Extrakt von Weizenkeimen, der unter Zusatz von Soda im Autoklaven erhitzt wurde, erwiesen sich beide bei Versuchen an Ratten, als frei von B-Vitamin, während sie auf Hefe noch wirksam waren. Hydrolysiertes Fleisch gab die doppelte Zellenmenge, somit war die Wirkung nicht sehr ausgesprochen. Die Autoren geben zu, daß durch ihre Versuche nicht gezeigt worden ist, daß das B-Vitamin beim Hefewachstum keine Rolle spielt; sie waren nur imstande zu zeigen, daß das Wachstum der Ratte und der Hefe nicht von denselben Extrakten parallel beeinflußt wird. Die Frage nach der Identität des B-Vitamins mit der Substanz, die das Wachstum der Hefe auslöst, werden wir in dem darauffolgenden Kapitel diskutieren. Die neuen Untersuchungen, die im Laufe der Drucklegung erschienen sind und im nächsten Kapitel ihre Besprechung finden werden, machen es klar, daß die Hefemethode nur einen relativen Reichtum an Substanzen vom Typus des B-Vitamins anzeigt, aber nicht zur Bestimmung des Antiberiberivitamins herangezogen werden kann.

Die Frage nach der Identität des B-Vitamins mit der Substanz, die das Wachstum der Tiere wie auch der Hefe stimuliert.

Wir haben bereits (S. 27) die Frage nach der Identität dieser Substanzen, die Arbeit von Mitchell (l. c. 93) wie auch die von Emmett und Luros (l. c. 94) teilweise besprochen. Was den Vergleich des B-Vitamins mit der Wachstumssubstanz für Ratten anbetrifft, so waren wir imstande, gemeinsam mit Macallum zu zeigen (530), daß diese letzte Substanz ebenfalls mit Phosphorwolframsäure gefällt werden kann, wobei auch die weitere Fraktionierung versucht wurde. Da unsere, damals gebrauchte Nahrungzusammensetzung nicht genug A-Vitamin enthielt, so waren die weiteren Resultate nicht mehr erfolgreich und schienen darauf hinzudeuten, daß Tauben entweder zur Verhütung der Beriberi weniger B-Vitamin beanspruchen als Ratten für das Wachstum nötig haben oder daß das B-Vitamin stabiler als das Wachstumsvitamin ist. Drummond (l. c. 498) konnte unsere Angaben bestätigen und kam zu dem Ergebnis, daß beide Substanzen aller Wahrscheinlichkeit nach identisch sind. Emmett und Luros (l. c.) scheinen darüber eine andere Meinung zu haben. Sie untersuchten die Wirkung hoher Temperaturen auf unpolierten Reis, wobei sie den Einfluß des Autoklavierens bei verschiedener Hitze und Dauer studiert haben. Diese verschieden behandelten Produkte wurden einerseits Tauben ohne Beikost, andererseits zusammen mit Laktalbumin, Butter, Salzen und Speck Ratten verabreicht. Das B-Vitamin, das von Tauben benötigt wird, erwies sich als nicht stabil

und wurde durch 2-stündiges Erhitzen auf 120° total vernichtet, während Ratten bei dem obigen Nahrungsgemisch noch zu wachsen imstande waren. Emmett und Luros kommen zum Schluß, daß beide Vitamine voneinander verschieden sind. Doch sehen wir erstens, daß sich in unseren Versuchen an Hefe, im Gegensatz zu den obigen, das gewöhnliche B-Vitamin sich als resistenter erwies, zweitens, daß in den Versuchen dieser Autoren an einer Tierart der Reis allein, an einer anderen Reis mit verschiedenen Zusätzen geprüft worden ist. Wie wir noch später sehen werden, kann ein Eiweißzusatz mit Leichtigkeit eine Vitaminzugabe vortäuschen. Endlich können die beiden untersuchten Tierarten verschiedene Vitaminbedürfnisse besitzen. Wir ersehen daraus, daß die Verschiedenheit der beiden Vitamine noch nicht bewiesen ist.

Was die Identität der Wachstumsubstanz für Hefe mit dem B-Vitamin anbelangt, so ist diese Frage besonders wichtig, weil wir, wenn wir die in dem vorigen Kapitel besprochene Hefemethode anwenden, wissen müssen, welche Substanz wir eigentlich damit bestimmen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die für das Hefewachstum wichtige Substanz sich gegen Erhitzen als viel stabiler erweist, doch sahen wir in dem Kapitel über die Chemie der Vitamine, daß das B-Vitamin viele Manipulationen verträgt und sich noch nach vielwöchentlicher Bearbeitung als wirksam erweist. So sahen Emmett und Stockholm (531), daß ein stark erhitzter unpolierter Reis, obwohl für Tauben unwirksam, für die Hefezelle ebenso aktiv ist als das Naturprodukt. Dasselbe Verhalten wurde auch von Filtraten der Fällung mit Fullerserde gezeigt. In diesem Falle erwiesen sich die Filtrate für Hefe wirksam, für Ratten unwirksam. Karr (c. l. 404) stellte fest, daß sich das B-Vitamin der Hefe als sehr stabil erweist, wenn man es an Hunden prüft. Autoklavieren während 3—4 Stunden und späteres Erhitzen auf 108° während 72 Stunden zerstörte nur einen Teil dieser Substanz. Emmett und Stockholm glauben, daß weitere Versuche die Identität oder Verschiedenheit der beiden Substanzen beweisen müssen, und daß es vorläufig nicht richtig wäre, die Hefemethode zum Nachweis des B-Vitamins als beweisend zu betrachten.

Meine neuen Versuche, gemeinsam mit Dubin (531a) ausgeführt, bestätigen die Angabe von Emmett und Luros, daß die Hefewachstumsubstanz vom Antiberiberivitamin verschieden ist. Wird nämlich die autolysierte Hefe mit wenig Fullerserde ausgeschüttelt, so kann das Antiberiberivitamin quantitativ entfernt werden. Durch weitere Behandlung des Filtrats mit einer größeren Menge Fullerserde läßt sich die Hefesubstanz ebenfalls vollständig entfernen. Somit gelang es uns, die Hefewachstumsubstanz, die wir vorläufig D-Vitamin nennen wollen, vom B-Vitamin quantitativ zu trennen. Allerdings ließ sich bis jetzt das B-Vitamin noch nicht vollständig von D-Vitamin befreien. Diese Beobachtung zeigt, daß alle Tierversuche, die mit B-Vitamin gemacht worden sind, mit einem Gemisch aus mindestens zwei Substanzen, ausgeführt worden sind. Da das D-Vitamin ebenfalls

eine Rolle spielen kann, so erscheint es wünschenswert die Tierversuche im Lichte der neuen Tatsachen zu wiederholen. Solche Versuche sind tatsächlich von uns bereits in Angriff genommen worden.

Wir glauben fest daran, daß wir bei den Substanzen, die im Stoffwechsel der Mikroorganismen eine Rolle spielen, mit neuen spezifischen Körpern zu tun haben. Wir haben ebenfalls gemeinsam mit Freedman, Versuche mit Streptokokken angestellt um zu erfahren, ob dieselbe Substanz im Stoffwechsel der Hefen und Bakterien von Bedeutung ist. Chemisch betrachtet, haben sich viele Analogien und viele Verschiedenheiten herausgestellt, so daß heute noch kein abschließendes Urteil gefällt werden kann. So z. B., wenn auch die verschiedenen Hefefraktionen auf beide Organismen einwirken, haben die Eiweißhydrolysate eine viel stärkere Wirkung auf Bakterien als auf Hefearten. Bei den Bakterien ist die Frage viel komplizierter, da sie mehrerer heterogener Zusätze bedürfen. So sind für den Influenza-Bazillus nach Rivers und Poole (531b) zwei Substanzen nötig, eine thermostabile Substanz aus dem Blute und eine thermolabile aus der Hefe. Goy (531c) berichtet neuerdings, daß er die fragliche Substanz isoliert hat. Es soll sich um eine N-freie Säure handeln, die erst beim gelinden Erwärmen aktiviert wird. Die erhaltenen Versuchsresultate beweisen jedoch, daß, obwohl die Lösungen aktiv waren, die isolierte Säure selbst nicht die geringste Wirkung besaß. Es könnte sich später herausstellen, daß das B-Vitamin einen einheitlichen Körper darstellt, daß aber Bruchstücke davon verschiedenartig von der Hefe, Bakterien, Taube und Ratte ausgenutzt werden können. Die Analogie in den drei Wirkungen in bezug auf das Vorkommen in der Natur ist so weitgehend, daß wir vielleicht berechtigt sind, zwischen ihnen einen genetischen Zusammenhang zu vermuten. Es könnte sich zeigen, daß die obigen Studien zur Aufklärung des Wesens des B-Vitamins benutzt werden könnten. Die niederen Lebensformen, durch größere synthetische Fähigkeit ausgezeichnet, könnten sich mit der einfachsten und stabilsten Vitaminform begnügen. Deshalb erscheint es vorteilhaft, das D-Vitamin als Ausgangspunkt der Vitaminchemie zu wählen.

Spezifität des Antiberiberi-Vitamins.

Schon kurze Zeit nach dem Erscheinen unserer chemischen Vitaminstudien erschien eine ganze Anzahl von Arbeiten, die über Heilerfolge bei Geflügelberiberi mit gänzlich verschiedenen, heterogenen Substanzen berichteten. Diese Angaben hatten den unerwünschten Erfolg, daß Zweifel an der Spezifität der Vitaminwirkung aufkamen. Es schien fast, daß Substanzen nahezu aus allen chemischen Gruppen unter Umständen als Vitamine fungieren können. Obwohl die Mehrzahl dieser Angaben entweder widerlegt oder von den betreffenden Autoren selbst verlassen wurden, sehen wir leider, daß viele dieser Resultate Eintritt in die Literatur erlangt haben. Wir

dürfen nicht vergessen, daß die Heilung der akuten Beriberisymptome theoretisch auf zwei Wegen erfolgen kann: erstens durch die Zufuhr des spezifischen Vitamins, zweitens durch Maßnahmen, die das Reservevitamin, das sich in Organen und Geweben befindet, plötzlich mobilisieren können. Durch die obigen zwei Möglichkeiten lassen sich die meisten diesbezüglichen Literaturangaben zwanglos erklären. Sogar spontane Heilungen, die wir selbst noch nicht beobachtet haben (die uns aber plausibel erscheinen) und die im Hunger vorkommen sollen, können wir durch das Einschmelzen der Gewebe und Freiwerden des Vitamins erklären. Jede pharmakologisch wirksame Substanz, die den Stoffwechsel rege macht, könnte daher die oben angegebene Wirkung vortäuschen.

Eijkman (532) gab an, daß Tauben, die von mir zum Nachweis des B-Vitamins benutzt worden sind, für diese Zwecke nicht geeignet sind, da sie ein abweichendes Verhalten von den Hühnern zeigen. Er behauptete, daß ein Gemisch von KCl und NaCl (3:1) in Dosen von 20—40 mg eine Heilung von Taubenberiberi herbeiführt, während dies bei Hühnern nicht geglückt ist. Wir (533) haben diese Angabe bei Tauben nachgeprüft und waren nicht imstande, sie zu bestätigen. Trotzdem finden wir diese Angabe häufig in der Literatur angeführt. Später konnten wir zeigen (534), daß gewisse Purin- und Pyrimidinderivate eine deutliche lebensverlängernde Wirkung auf reisgefütterte Tauben besitzen. Diese Beobachtung wurde von einigen Autoren, wie von Williams und Saleeby (l. c. 472) bestätigt, von anderen Autoren wieder in Abrede gestellt. Da diese Produkte pharmakologisch oft nicht ganz indifferent sind, so läßt sich ihre Wirkung vielleicht auf die oben besprochene Weise erklären. Cooper (535 und 536) fand, daß Chinin und Strychnin eine deutliche Wirkung auf experimentelle Beriberi aufwiesen. Später konnte er jedoch zeigen, daß Chinin eine Vitaminverunreinigung enthielt, die Wirkung des Strychnins dagegen können wir durch Wirkung auf den Stoffwechsel erklären. Abderhalden und Lampé (l. c. 25) gaben an, daß Rizinusöl eine heilende Wirkung besitze, doch später berichteten Abderhalden und Ewald (537), daß sie nicht imstande waren, ihre frühere Angaben zu bestätigen. Sie glaubten aber, daß das Vitamin dem β-Imidazoläthylamin analog sei. Dutcher (l. c. 276) untersuchte das Verhalten der Schilddrüse, Thyroxin (chemisch reine wirksame Substanz der Schilddrüse), Tethelin (Lipoid aus der Hypophyse) und Pilokarpin und fand, daß diesen Produkten eine therapeutische Rolle bei der Beriberi zukommt. Die Versuchsangaben von Dutcher sind nicht sehr überzeugend. Pilokarpin wurde übrigens von Abderhalden und Ewald ohne Wirkung befunden, Schilddrüse wurde von Vedder und Clark (l. c. 266) ebenfalls als wirkungslos betrachtet, während Seaman (537a) in ihr die Gegenwart von B-Vitamin nachweisen konnte. Da aber die Schilddrüsensubstanz eine mächtige Anregung des Stoffwechsels bedingt, so kann die Mobilisierung des Vitamins aus den

Geweben unter Umständen eine Heilwirkung vortäuschen, obwohl in unseren Versuchen der Tod der Tiere noch beschleunigt wurde. Thyroxin hat allerdings bis jetzt in meinem Laboratorium die oben beschriebene Heilwirkung nicht zu zeigen vermocht. Was die Wirkung des Tethelins anbelangt, so kann diese Substanz, wenn man nach ihrer Darstellungsweise urteilt, Vitamin als Verunreinigung enthalten. Dutcher, Holm und Bierman (511) prüften gewisse, mit Thyroxin verwandte, Indolpräparate und fanden sie aktiv, doch bedürfen diese Angaben einer Bestätigung. Wenn wir unsere Angaben noch dadurch vervollständigen wollen, daß es Chamberlain, Vedder und Williams (l. c. 64) und Abderhalden und Schaumann (l. c. 499) nicht gelungen ist, durch die Darreichung von schon bekannten Substanzen und besonders eines Aminosäurengemisches Beriberi zu beeinflussen, müssen wir, bei der Anwendung einer etwas strengeren Kritik der gegenteiligen Angaben, ohne weiteres erkennen, daß das B-Vitamin eine wohlbegrenzte und spezifische Wirkung besitzt, welche durch andere Substanzen nicht zu ersetzen ist.

Physiologie und Pharmakologie des Antiberiberi-Vitamins.

Wenn wir uns ein allgemeines Bild von dem Wesen der Beriberi machen wollen, so sehen wir vor allem eine sehr deutliche Verlangsamung des Lebensprozesses [1]), ähnlich wie man es im Hunger beobachtet. In der Tat konnte Ramoino (538) zeigen, daß bei reisernährten Tauben der Respirationsquotient sehr niedrig ist und durch Vitaminzufuhr wieder in die Höhe getrieben werden kann. Ähnliche Untersuchungen sind auch von Jansen und Mangkoewinoto (539), Freudenberg und György (539a) und von György (539b) gemacht worden. Dies ergibt sich auch aus den Untersuchungen von McCarrison (l. c. 300) bei der Geflügelberiberi, in welchem Zustand die schon besprochenen pathologischen Veränderungen im Darme und manchen drüsigen Organen beschrieben wurden. Im Hunger ist der ganze Organismus darauf abgestimmt, möglichst geringe Energie- und Substanzverluste zu erleiden. Bei der experimentellen Beriberi dagegen wird eine, wenn auch vitaminfreie oder -arme Nahrung eingeführt. Im Gegensatz zum Hunger wird dadurch Energie verbraucht, Verdauungssäfte werden sezerniert und die Assimilationsvorgänge ausgelöst. Wir sind nicht imstande, schon heute auf die primäre Ursache der ganzen Störung hinzuweisen. Die pathologischen Zustände, die wir bei dieser Erkrankung beobachten, lassen noch nicht klar unterscheiden, welche von diesen Zuständen als primär und was als sekundär angesehen werden kann. Wir wissen nur, daß das Tier einer minimalen Vitaminmenge bedarf, um sich wieder auf eine normale Basis zu stellen. Mit einem Schlage ändert

[1]) Damit im Einklang stehen die Beobachtungen von Drummond (l. c. 387) und Abderhalden (l. c. 500) über gefundene subnormale Temperaturen bei Beriberitauben.



sich dann der ganze Zustand und man kann kaum begreifen, wie dies durch eine winzige Substanzmenge verursacht werden kann.

Der Einfluß von geringen Vitaminmengen auf den Stoffwechsel der Tauben wird sehr gut durch die Stoffwechselversuche von Schaumann (l. c. 403) demonstriert:

Weißer Reis	Spontane Nahrungsaufnahme	Kalorien	Gewichtsabnahme	Quotient: Kot / Nahrung	Verhältnisse von Ausgaben zur Einnahmen in Prozenten				
					N	P_2O_5	Asche	CaO	MgO
Ohne Vitamin . .	204,3 g	658,7	20,70 %	11,47 %	69,8	45,26	40,18	36,99	238,89
Mit Vitamin . .	295,1 g	951,6	9,41 %	8,53 %	101,4	63,56	62,12	118,9	347,0

Die Stickstoffbilanz wurde positiv, und auch die Bilanzen der anorganischen Bestandteile haben sich erheblich gebessert. Das Gewicht des Kotes im Vergleich zu der Nahrungsaufnahme zeigte, daß die Nahrung viel besser ausgenutzt wurde.

Um eine Analogie zu finden, können wir ein Tier bei einer vitaminfreien Nahrung mit einer Maschine vergleichen, die ohne Öl läuft. Zuerst arbeitet die Maschine tadellos, dann entstehen langsam geringe Defekte und schließlich stellen sich im Laufe der Zeit ernstere Defekte ein, die noch immer durch Zufuhr von Öl abgewendet werden können. Zum Schluß kommt es zu einem Zustand, der durch Ölung nicht mehr gut gemacht werden kann und der zu einem vollständigen Zusammenbruch führt. Bei Tieren kennen wir nur eine primäre Ursache, gleich dem Fehlen des Öles in der oben angegebenen Analogie, nämlich das Fehlen des spezifischen Vitamins. Es erscheint uns noch jetzt verlockend, alle die beobachteten Erscheinungen auf Veränderungen des Zentralnervensystems zu beziehen. Eine andere Erklärung dafür ist, daß das Vitamin als Muttersubstanz eines wichtigen Produktes der Drüsen der inneren Sekretion aufzufassen ist, eine Ansicht, die wir unter anderen in der ersten Auflage angeführt haben und die von neuem von Massalongo (540) in den Vordergrund gestellt worden ist. Ein anderer Zusammenhang kann in der Genese der Verdauungssäfte erblickt werden. Lumière (541) glaubt, daß die primäre Ursache der Beriberi in dem Mangel an Sekretionen zu sehen ist. Andere Forscher suchten Beziehungen zu den Oxydationsvorgängen im Körper zu finden. Dutcher (542) und Dutcher und Collatz (543) konnten eine Verminderung der Katalase in den Organen der Beriberi-Tauben feststellen, doch wurde fast dasselbe bei hungernden Tieren von Burge und Neill (544) beschrieben. Überhaupt ist bei der Beurteilung des Wesens der Beriberi das Bild dieser Erkrankung durch Komplikation mit Hungersymptomen etwas verschleiert. Jansen (545) hat die Frage nach der Identität des Sekretins mit dem Vitamin aufgeworfen und kam zu dem Ergebnis, daß diese Substanzen nicht identisch sind. Voegtlin und Myers (546) haben sich ebenfalls mit

dieser Frage beschäftigt. Sie konnten zeigen, daß sich die beiden Substanzen in derselben Fraktion vorfinden und sie glaubten, daß die beiden Substanzen sich ähneln, wenn sie nicht ganz identisch sind. Ihre Versuchsresultate schienen diese Schlüsse nicht zu gewährleisten, da sie in derselben Fraktion eine starke Sekretin- und eine schwache Vitaminwirkung sahen, während ein Vitaminpräparat großen Vitamin- und geringen Sekretingehalt aufwies. In der Tat konnten sie später selbst zeigen, daß Vitaminfraktionen durch eine histaminähnliche Substanz verunreinigt sind. Daß die beiden Substanzen verschieden sind, zeigen die Arbeiten von Cowgill (546 a) und Anrep und Drummond (546 b). Bickel, Eisenhardt und Djenab (547) haben im Spinat ein Sekretin nachgewiesen, das die Magensaft- und Pankreassekretion auslöste. Die Substanz befand sich in der Arginin-Histidinfraktion und wurde durch Erhitzen auf 140° inaktiviert. Sie befindet sich darin im gebundenen Zustande und kann durch Salzsäurehydrolyse freigemacht werden. Die Beziehungen dieser Substanz zu dem Vitamin waren bereits von diesen Autoren vermutet. Diese Resultate wurden von van Eweyk (548) und Togawa (548 a) bestätigt. Auch Vezàr und Bögel (548 b) beschäftigen sich mit dieser Frage.

Boruttau (549) glaubt, daß die Hefe- oder die Aleuronschicht des Haferkornes eine Substanz enthält, die spezifisch antidiabetisch wirkt, denn Extrakte davon waren imstande, die Zuckerausscheidung erheblich zu verringern. Uhlmann (550) untersuchte die pharmakologische Wirkung des Orypans (Reiskleieextrakt) sowie der Extrakte mancher Gemüse und Nahrungsmittel. Die beobachtete Wirkung war der Wirkung des Cholins und Pilokarpins ähnlich, war aber nicht damit identisch. Uhlmann schreibt sie der Gegenwart von Vitamin zu. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß es sich in seinen Fällen um histaminähnliche Substanzen handelte. Die von uns selbst dargestellten Vitaminpräparate erwiesen sich nach den Versuchen von Prof. Cushny als wirkungslos, was Blutdruck, Atmung und die Wirkung auf das Herz anbelangt. Es ließ sich keine Beziehung zu den Drüsen der inneren Sekretion, außer der schon bei der Geflügelberiberi besprochenen, entdecken.

Wenn man einem Tiere ein vitaminfreies Futter verabreicht, was geschieht mit den Vitaminreserven, die in den Organen aufgespeichert sind? Man wäre geneigt anzunehmen, daß das Tier an dem wertvollen Produkt festhalten würde. Dies scheint merkwürdigerweise nicht der Fall zu sein. Schon Cooper (l. c. 536) konnte zeigen, daß, wenn man die Exkremente von Hühnern, die mit unpoliertem Reis gefüttert wurden oder von Kaninchen bei Brot und Kohl mit Alkohol extrahiert und die verdampften Extrakte Beriberitauben zuführt, damit eine Heilung erzielt werden kann. Dies beweist, daß nicht das ganze B-Vitamin der Nahrung assimiliert wird, sondern daß ein Teil davon in den Fäzes erscheint. Eine andere Erklärung dafür

wäre in dem Vitamingehalt der bakteriellen intestinalen Flora zu suchen, obwohl Braddon und Cooper (551) den Vitamingehalt dieser bakteriellen Flora nur niedrig fanden. Portier und Randoin (l. c. 217) glauben dagegen, daß das Vitamin des Darmkanals von den Bakterien abstammt. Muckenfuss (552) fand B-Vitamin im Harne und Galle, was auch von Gaglio (553), Curatolo (553 a) und von Verfasser und Dubin in bezug auf den Harn bestätigt wurde. Von dem Verfasser (l. c. 275) konnte ebenfalls gezeigt werden, daß wenn man Tauben, die an Beriberi gestorben sind, zerkleinert und mit Alkohol extrahiert, den Auszug verdampft, den Rückstand mit Wasser auszieht und Beriberitauben zuführt, diese prompt geheilt werden. Diese Versuche, die auch von Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) bestätigt worden sind, zeigen deutlich, daß Tiere an Beriberi erkranken, trotzdem sie noch Vitamin in ihren Geweben enthalten. Es scheint somit, daß ein Teil des Vitamins in den Geweben (vielleicht als ein Bestandteil des Zellprotoplasma) so gebunden ist, daß es dem Tiere selbst nicht mehr zur Verfügung steht. Eine andere Erklärung dieses Vorganges wäre vielleicht in der Äußerung von Green zu deuten (l. c. 526), der gefunden hat, daß der tierische Organismus einer ganz bestimmten Vitaminmenge bedarf, um sich in normalem Gesundheitszustand zu befinden. Dies scheint wirklich der Fall zu sein, und sobald die Vitaminmenge etwas unter die minimale Menge sinkt, kommt es zum Beriberiausbruch. Die Menge des aus den Organen freiwerdenden Vitamins ist eben zu niedrig. Wird den Tieren eine vitaminarme Nahrung verabreicht, so würde man glauben, daß die Tiere nur mehr von dieser Nahrung zu sich nehmen müssen um die nötige Vitaminmenge zu erhalten. So sprechen sich Osborne und Mendel (554) dahin aus, daß manche Nahrungsmittel genug Vitamin für Ratten besitzen, wenn nur diese Tiere mehr von dem Nahrungsgemisch genießen wollten. Hier gerade begegnen wir einer Schwierigkeit, die auch von praktischer Bedeutung ist, nämlich der Frage der Vitaminverdünnung in den natürlichen Nahrungsmitteln. Mit jeder Nahrungszusammensetzung muß die entsprechende Vitaminmenge mitverabreicht werden. Diese Erkenntnis führt uns auf das nächste Kapitel.

Der Einfluß der Nahrungszusammensetzung auf den Vitaminbedarf.

Über den Einfluß der größeren und geringeren Zufuhr einer vitaminfreien Nahrung auf die Entstehung der Beriberi begegnen wir in der Literatur geradezu entgegengesetzten Ansichten. Während Maurer (555) und Cooper (l. c. 536) behaupteten, daß die Zufuhr von größeren Reismengen den Krankheitsausbruch beschleunigt, gaben Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne (556) an, daß bei einer geringeren Reiszufuhr die Erkrankung sich schneller entwickelte. Sie fanden sogar, daß Beriberi im Hunger entsteht. Diese Angaben wurden später von Eijkman und Hoogenhuyze (557) bestätigt. Diese Autoren fanden, daß der Ausbruch der Beriberi durch eine



vollständige Futterentziehung hervorgerufen werden kann, besonders wenn man dafür sorgt, daß durch Verabreichung von großen Wassermengen der Organismus ausgewaschen wird. Die hier auftretende Hungerberiberi ließ sich ebenfalls durch Vitamin zur Heilung bringen. Allerdings sahen Theiler, Green und Viljoen (l. c. 278) spontane Heilungen bei Tieren, die nur Wasser erhielten. Diese therapeutischen Erfolge wurden durch Mobilisierung des in den Geweben vorhandenen Vitamins erklärt. Walshe (558) hat bei langlebenden hungernden Hühnern keine Beriberi gesehen; bei Tauben haben wir diese Beobachtung noch nie gemacht, und wir müssen uns fragen, ob Hungerberiberi bei anderen Tieren wie auch beim Menschen vorkommen kann. Eine merkwürdige Angabe wurde in diesem Zusammenhang von Lumière (558 a) gemacht. Er fand, daß Tauben, bei geringen Nahrungsmengen und genügender Vitaminmenge gehalten, an Beriberi erkranken, dagegen auf Zusatz von weißem Reis geheilt werden. Es ist jedoch möglich, daß hier Hungerschwäche mit Beriberi verwechselt wurde.

Der Einfluß der Zusammensetzung der Diät auf das Entstehen der Beriberi wurde vom Verfasser (559) im Jahre 1913 untersucht. Zu jener Zeit erschien eine Arbeit von Abderhalden und Lampé (l. c. 25), in welcher sie die toxische Theorie der Beriberi verfochten. Bei Verfütterung von gekochtem Reis kamen die Krankheitssymptome später zum Vorschein als wenn roher Reis angewandt wurde. Diese Beobachtung, die an und für sich richtig war, die aber durch Entfernung von Toxinen aus dem Reis erklärt wurde, ließ sich auf viel einfachere Weise erklären. Der gekochte Reis nimmt so viel Wasser auf, daß es unmöglich wird, eine dem rohen Reis äquivalente Menge zu verabreichen, und die Resultate gestalten sich wie folgt:

Gekochter Reis		Roher Reis	
Beriberiausbruch	Tod	Beriberiausbruch	Tod
44 Tage	44 Tage	25 Tage	26 Tage.

Wird dagegen den Tauben eine Reismenge, die 10 g rohem Reis entspricht, verfüttert, dann gestalten sich die Resultate etwas verschieden:

Gekochter Reis		Roher Reis	
Beriberiausbruch	Tod	Beriberiausbruch	Tod
27 Tage	29 Tage	28 Tage	30 Tage.

Hier sehen wir, daß die Krankheit sich zu gleicher Zeit entwickelt, wenn die verfütterte Reismenge in beiden Fällen die gleiche ist. In einer weiteren Arbeit (560) waren wir imstande zu zeigen, daß wenn man Tauben 5, 10 und 20 g täglich verfüttert, die Krankheit um so schneller eintritt, je größere Mengen Reis dargereicht werden:

Reismenge	5	10	20 g
Beriberi	39	36	22 Tage
Tod	42	38	22 „

Wir haben diese Beobachtung ebenfalls an einer synthetischen Diät nachgeprüft und zwar erhielten die Tauben in jedem Falle die gleiche Nahrungsmenge (12,5 g):

Nahrung	Salze	Kasein	Zucker	Speck	Stärke	Beriberiausbruch
A	4	60	12	12	12	30 Tage
B	4	12	12	60	12	40 „
C	4	12	12	12	60	24 „
D	4	12	60	12	12	28 „

Aus diesen Versuchen haben wir damals geschlossen, daß das B-Vitamin eine besondere Rolle beim Kohlenhydratstoffwechsel spielt, da bei der Verabreichung von großen Kohlenhydratmengen die Tauben eher der Erkrankung anheimfallen. Unsere Angaben über den Einfluß der Reisfütterung wurden von Braddon und Cooper (l. c. 551 und 561) im Jahre 1914, von Weill und Mouriquand (562) und auch von Green (l. c. 526) bestätigt. Green allerdings nimmt an, daß nicht Kohlenhydrate, sondern der gesamte Stoffwechsel bei dem Vitaminbedürfnis eine Rolle spielt. Von anderen Forschern sind dagegen unsere Ansichten zurückgewiesen worden. So sahen Eijkman und Hoogenhuyze (l. c. 557) in ihren Versuchen, daß eine Fleischzulage die Beriberisymptome nicht verzögerte. Da diese Erkrankung auch bei einer ausschließlichen Fleischfütterung entstand, führten die Verfasser dies gegen unsere Ansichten an. Da jedoch 40% des Eiweißes im Tierkörper über die Glykogenstufe abgebaut wird und da auch im Hunger der Abbau der Gewebe in derselben Weise vor sich geht, so können diese Tatsachen in Wirklichkeit nicht gegen unsere Ansichten aufgeführt werden. Vedder (563) schloß sich der Meinung der holländischen Forscher an. Er führte im ganzen 5 Versuche aus, die vielleicht weniger überzeugend sind als sie auf den ersten Blick erscheinen.

Im ersten Versuche nahm er 11 Hühner, die in ihrem Gewicht zwischen 1800—3800 g schwankten und fütterte sie mit Reis, wobei die Tiere freiwillig fraßen. Die Rückstände wurden am nächsten Tage wieder zurückgewogen. Zwischen dem Krankheitsausbruch und der Menge des genossenen Reises ließ sich keine Beziehung entdecken. Da die Tiere im Alter und Körpergewicht sehr stark differierten, so daß der Energieverbrauch und -Bedarf verschieden war und da dieser Versuch mit 2 Reihen von Versuchstieren in zwei verschiedenen Monaten mit der Möglichkeit einer Ungleichheit der äußeren Temperatur gemacht wurde, ist dieser Versuch von Vedder nicht ganz eindeutig. In einem zweiten Versuch nahm Vedder 12 Hühner von 1200 g Gewicht im Mittel und fütterte sie künstlich mit 100, 50 und 25 g weißem Reis täglich. Nun spricht sich Vedder dahin aus, daß Tauben an Überernährung wie Unterernährung zugrunde gehen können, indem der im Kropfe angesammelte Reis in mechanischer Weise Störungen hervorruft. Wenn wir auch mit Vedder annehmen, daß die Hühner mit 100 g Reis in der Tat durch Überfütterung zugrunde gingen und nur die Tiere in unseren Betrachtungskreis ziehen, die weniger Reis erhielten, so zeigten die Hühner mit 50 g Reis Beriberi nach 20 Tagen, die mit 25 g Reis dagegen viel später, was eigentlich die Resultate von anderen Autoren völlig bestätigt. In

einem dritten Versuche wurde unpolierter Reis zur Fütterung benutzt und hier gingen die Tiere nicht an Überfütterung zugrunde, obwohl ihnen 50 und 75 g Reis täglich verabreicht wurden. In einem vierten Versuche wurden die Hühner mit sterilisiertem Fleisch und Eiern gefüttert und die Resultate zeigten deutlich, daß die Eier etwas und Fleisch mehr Vitamin enthielt. Vedder glaubt, daß wenn Beriberi ohne Fütterung von Kohlenhydraten entstehen kann, dann als sicher anzusehen ist, daß das B-Vitamin keine Rolle bei dem Stoffwechsel dieses Nahrungsbestandteiles spielt. Wir haben bereits gesehen, daß dieser Schluß wahrscheinlich unrichtig ist. Könnte die Nahrung in diesem Versuche wirklich als vitaminfrei betrachtet werden (was nicht der Fall ist), so könnte die Verspätung der Beriberisymptome als der beste Beweis für die Richtigkeit unserer Anschauungen betrachtet werden, daß nämlich das B-Vitamin eine besondere Bedeutung bei Kohlenhydratfütterung hat. Im fünften und letzten Versuch werden die Hühner mit sterilisierten Eiern und Fleisch unter Zusatz von weißem Reis gefüttert. Die Eier bestanden scheinbar aus Eiereiweiß und Eigelb und waren wahrscheinlich nicht vollständig vitaminfrei; die darin zurückgebliebene Vitaminmenge könnte vielleicht für 25 g Reis genügen. Eier und Fleisch, das hier benutzt wurde, sollten nach Vedders Angaben mit den Präparaten identisch sein, die im vierten Versuche angewandt wurden. Dies ist sehr unwahrscheinlich, da die Hühner in Versuch IV bei 50 g Eiern Beriberi nach 61 Tagen zeigten, während im Versuch V die Tiere mit 25 g Eierzulage gar keine Beriberisymptome aufwiesen. Wie wir aus dem Gesagten ersehen, sind Vedders Einwände nicht stichhaltig. Wenn man außerdem unsere Taubenversuche näher betrachtet und von den Tauben mit größeren Reismengen absieht, so unterstützen die Resultate mit geringen Reisquanten, das von uns Gesagte sehr. Auch in unserem Versuch mit synthetischer Nahrung (scheinbar Vedder entgangen), der unsere Reisresultate bestätigte, war die Nahrungsmenge — 12,5 g täglich — konstant gehalten, so daß die Nahrung nur qualitativ aber nicht quantitativ schwankte.

Die in diesen Versuchen vorhandene Schwierigkeit besteht hauptsächlich darin, daß die für den Stoffwechsel nötige Vitaminmenge nicht von der genossenen Menge der Nahrung, sondern von ihrem assimilierten Anteil abhängig ist. Dieser Umstand ist bei Tauben und Hühnern wegen des Verstreuens der Nahrung und auch der Leichtigkeit, mit welcher diese Tiere die Nahrung wieder auswürgen, nur schwer zu kontrollieren. Aus diesen Gründen erschien es uns wünschenswert, diese Ergebnisse an Ratten, bei welchen die Nahrungskontrolle leicht durchzuführen ist, zu wiederholen. Diese Versuche, die gemeinschaftlich mit Dubin (l. c. 331) ausgeführt worden sind und die Resultate an Tauben allgemein bestätigen konnten, werden in einem anderen Kapitel zur Besprechung kommen. Ob unsere Meinung, daß das B-Vitamin bei dem Kohlenhydratstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, aufrecht erhalten werden kann, muß vorläufig dahingestellt bleiben, denn gleichzeitig mit der Anreicherung der Nahrung mit Kohlenhydraten in Form von Stärke oder Zucker, findet zu gleicher Zeit eine Verminderung von Eiweiß statt. Daß Eiweiß in der Ernährung eine besondere Rolle spielt, ist bekannt. Maignon (564) hat Ratten mit Nahrungsgemischen gefüttert, die in ihrem Eiweiß-, Stärke- und Fettgehalt stark variierten, nur waren leider bei diesen Versuchen die Vitamine nicht berücksichtigt. Während jedes der Eiweißfettgemische das Gewicht der Tiere während 50 Tagen konstant zu erhalten vermochte, war dies bei Eiweißstärkegemischen nur der Fall, wenn die beiden Komponenten in gleichen Mengen vorhanden waren. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß Eiweiß besser mit Fett als mit Stärke ausgenutzt wird. Die

beste Ernährung wurde erzielt, wenn 1 Teil Eiweiß, 1 Teil Fett und 1,33 Teil Stärke zusammen verabreicht wurden. Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch Bierry und Portier (565), die auch die Meinung vertreten, daß sich in einem Nahrungsgemisch das Eiweiß und Fett in einem ganz bestimmten Verhältnis befinden muß. Bierry (566) sah, daß Stoffwechselstörungen nur dann vermieden werden können, wenn die einzelnen Nahrungsbestandteile im richtigen Verhältnis zueinander stehen.

Während wir früher glaubten, daß die verzögernde Wirkung einer Eiweißzulage auf das Auftreten der Beriberi auf die Gegenwart von darin enthaltenem B-Vitamin zurückgeführt werden müßte, ist es vielleicht nicht mehr nötig, diese Erscheinung auf die Verunreinigung mit diesem Vitamin zurückzuführen. Wir werden später sehen, daß ein solcher Einfluß entweder auf die vitaminsparende Wirkung des Eiweißes oder auf die Gegenwart einer besonders lebenswichtigen Substanz im Eiweißmolekül zurückgeführt werden kann. Aus diesen Gründen muß man mit Schlußfolgerungen vorsichtig sein, wenn man Extra-Eiweiß zu der Nahrung zusetzt. Wir können dies besser an einem Beispiel erkennen. Betrachten wir die Arbeit von Johns und Finks (567), die den Nährwert und B-Vitamingehalt von Kriegsbroten, die 74% des Kornes enthielten, untersucht haben. Sie haben an Ratten gefunden, daß die obige Nahrung genug B-Vitamin, aber nicht genug Eiweiß enthielt, da die Tiere erst nach Kaseinzusatz normal zu wachsen anfingen. Dieser Schluß ist vielleicht nicht ganz richtig; die Wachstum begrenzende Ursache war möglicherweise doch im Mangel an B-Vitamin zu suchen. Ähnlichen Zuständen begegnen wir häufig bei dem Studium von Pellagra und Hungerödem und wir kommen in den diesbezüglichen Kapiteln nochmals darauf zurück. Wir haben bereits gesehen, daß in den Versuchen vom Verfasser mit Dubin (l. c. 331) an Ratten gezeigt werden konnte, daß durch größere Zufuhr von Kohlenhydraten der Bedarf an B-Vitamin steigt. In dieser Hinsicht erwiesen sich die Ratten den Tauben ähnlich, nur daß in Rattenversuchen das Fett im Überschuß viel schwerere Störungen als bei den Tauben verursachte.

Außer den oben angegebenen Resultaten wurde vom Verfasser und v. Schönborn (l. c. 304) gefunden, daß während bei normalen Tauben der Glykogengehalt der Leber 1,17% und der Blutzuckergehalt 0,1% betrug, bei einer künstlichen vitaminfreien Nahrung das Glykogen auf 0,48% sinkt und der Blutzucker auf 0,15% steigt. Tauben, mit einem Überschuß von Zucker ernährt, zeigten 4,5% Glykogen und 0,15% Blutzucker, bei einem Überschuß an Stärke kein Glykogen und 0,26% Blutzucker. Wurde in diesem letzten Falle B-Vitamin verabreicht, so näherten sich die Glykogen- und Blutzuckerwerte den Normalwerten. Diese Resultate wurden vom Verfasser (568)[1])

[1]) Die Befunde der Glukosämie bei der Taubenberiberi sind bei der menschlichen Beriberi noch nicht bestätigt worden.



später nochmals wiederholt und bestätigt. Außerdem wurde in dieser Arbeit der Einfluß von Substanzen studiert, die durch ihre Wirkung auf den Kohlen-

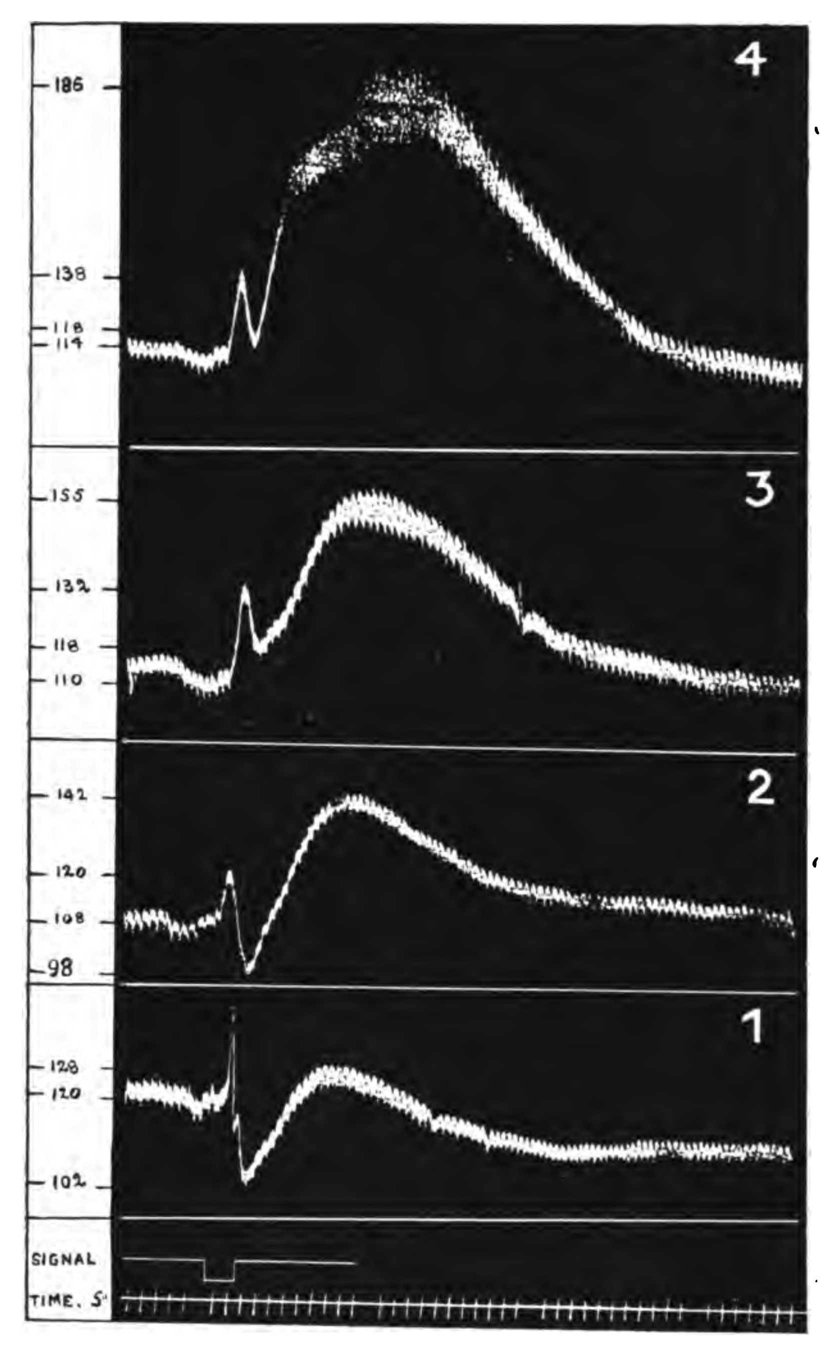


Abb. 51. Vergleich von Adrenalingehalt der Nebennieren von normalen, hungernden und beriberikranken Tauben am Schaf geprüft. 1. Normale Tauben. 2. Kontrolle mit 0,01 mg Adrenalin. 3. Hungernde Tauben. 4. Beriberitauben. (Nach McCarrison.)

hydratstoffwechsel bekannt sind. Von solchen Substanzen wurde Glukose, Phlorizin, Adrenalin, Pituitrin, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen in ihrem Einfluß auf die Taubenberiberi geprüft, und zwar kamen normal und reisernährte Tauben zur Untersuchung. Besonders interessant waren die Versuche mit Adrenalin, das das Überleben der Tiere abkürzte, was auch bei der Schilddrüse der Fall war. Grundverschieden davon war der Einfluß der Nebenschilddrüsen. Während Schilddrüse den Blutzuckergehalt und Aminostickstoff im Serum erhöhte und den Glykogengehalt der Leber erniedrigte, war bei der Verabreichung der Nebenschilddrüsen der Glykogengehalt erhöht, Blutzucker wenig beeinflußt und Aminostickstoff erhöht. Allerdings müssen wir zugeben, daß Elias und Kolb (569) auch bei hungernden Hunden eine Glukosurie nachweisen konnten, die auf Azidose zurückgeführt wurde und durch Verabreichung von Alkali zum Verschwinden gebracht werden konnte. Wir haben bereits betont, daß wir zur Zeit nicht wissen, wie viele von den Hungersymptomen als Folgen der Avitaminose betrachtet werden können und wie viele von den Beriberisymptomen auf den Hungerzustand zurückgeführt werden müssen.

Die Befunde der Glukosurie bei der Taubenberiberi stehen wahrscheinlich mit den Befunden von McCarrison (l. c. 296) in Beziehung. Dieser Forscher fand, daß bei der Geflügelberiberi die Nebennieren eine erhebliche Vergrößerung erfahren und sich gleichzeitig durch einen hohen Adrenalingehalt auszeichnen.

Auch hier wurde bei den hungernden Tauben ein erhöhter Adrenalingehalt, wenn auch nicht so hoch als bei der Beriberi gefunden; auch waren die Nebennieren etwas vergrößert. Was hungernde Tiere anbelangt, wurde dieselbe Beobachtung auch von Vincent und Hollenberg (569a) gemacht). In McCarrisons Arbeit finden wir auch zahlreiche Angaben über die Temperatur, Atmung, Gewicht der einzelnen Organe bei der Taubenberiberi, die ebenfalls ein physiologisches Interesse besitzen.

Zum Schluß dieses Kapitels wollen wir noch bemerken, daß, außer der Beeinflussung der Bedürfnisse an B-Vitamin durch die relative Zusammensetzung der Nahrung aus Eiweiß, Kohlenhydraten und Fett, diese Bedürfnisse möglicherweise noch von der gleichzeitigen Gegenwart oder Abwesenheit anderer Vitamine abhängig sind. Ist z. B. die Menge des A-Vitamins gering, so gestalten sich vielleicht die Bedürfnisse an B-Vitamin höher. Wir verfügen aber noch nicht über exakte Versuche darüber.

Antirachitisches Vitamin oder A-Vitamin.

Die Geschichte der Entdeckung des A-Vitamins wurde bereits besprochen, und wir können direkt an die Chemie dieser Substanz herangehen. Wir haben schon gesagt, daß diese Substanz eine Zeitlang als stickstofffrei galt; wir sahen jedoch, daß wir im Interesse der künftigen Forschung die Frage

offen lassen müssen. Auch die Frage, ob unter der Bezeichnung Vitamin A mehrere Substanzen von demselben Typus oder eine einzige zu verstehen ist, müssen wir der Zukunft überlassen. Die Chemie des A-Vitamins ist zu wenig fortgeschritten, und wir müssen uns hauptsächlich damit begnügen, die Resistenz dieser Substanz gegen physikalische Agenzien, die Löslichkeit sowie ihr Vorkommen zu besprechen.

Chemie des Lebertrans. Lebertran ist eigentlich das einzige Ausgangsmaterial, aus welchem versucht wurde das Vitamin zu isolieren. Obwohl Osborne und Mendel (570) schon im Jahre 1914 gezeigt haben, daß dieses Öl A-Vitamin enthält und obwohl wegen der Beziehungen zu der Therapie der Rachitis dieses Öl schon seit lange unser besonderes Interesse beansprucht, sind wir über die Natur des darin enthaltenen Vitamin A noch wenig unterrichtet. Wenn wir aber die uns bekannten Tatsachen über die Resistenz des A-Vitamins verschiedener Quellen und die Darstellung von Lebertran (die wir beschrieben (571) fanden) ins Auge fassen, so kommen wir zum Schluß, daß wegen der Stabilität des Vitamins Lebertran das beste Ausgangsmaterial für die chemische Isolierung des A-Vitamins darstellt. Frl. Iscovesco (572) glaubte, daß fast der ganze Phosphor und fast der ganze Stickstoff des Lebertranes sich in Form eines Lezithides oder Lezithalbumins befindet. Wird zu dem Öl Azeton unter Rühren zugesetzt, so bildet sich ein Niederschlag, um sich nach einem Maximum wieder aufzulösen. Das Öl, durch Azetonzusatz von einer Lezithinportion befreit, wurde mit dem gleichen Volumen von 95% Alkohol geschüttelt. Zu der alkoholischen Lösung, die den ganzen Phosphor des Öles enthielt, wurde absoluter Alkohol hinzugesetzt und in dieser Weise 2 Fraktionen erhalten. Der lösliche Anteil wurde bei gelinder Temperatur eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und mit Azeton gefällt. In dieser Weise wurde aus einem Kilo Öl 0,02 g des reinen Lezithids erhalten, das in Benzol und Chloroform löslich war, bei 70° schmolz und 60% C, 7,3% H, 2,1% N und 4% P enthielt. Es stellte eine halbfeste Masse dar, mit welcher Versuche an Kaninchen, die bei normaler Nahrung gehalten wurden, ausgeführt wurden. Das Lezithid in Olivenöl wurde jeden zweiten Tag während 130 Tagen subkutan verabreicht. Die erhaltenen Resultate waren wie folgt:

	Gewichtszunahme
Kontrollen	33%
Lebertran	55%
Lebertran ohne Lezithid	37%
Olivenöl	33%
Olivenöl mit 0,5% Lezithid	56%.

Nach diesen Versuchen würde es erscheinen, daß die gesamte aktive Substanz im Lezithid vorhanden war. Doch steht eine Nachprüfung dieser Daten an Ratten, die eine A-vitaminfreie Nahrung erhalten, noch aus.

Andere Untersucher wandten sich den stickstoffhaltigen Bestandteilen des Öles zu. Im Jahre 1888 zeigten Gautier und Mourgues (573), daß sogar ein gereinigtes Öl eine geringe Menge von organischen Basen enthält, die zu jener Zeit als Ptomaine oder Alkaloide aufgefaßt wurden.

100 kg des Öles wurden mit dem gleichen Volum 38%igem Alkohol erschöpft, zu welchem 4 g Oxalsäure pro Liter zugesetzt wurden. Die wässerig-alkoholische Lösung wurde mit Kalziumhydroxyd gesättigt, filtriert und das Filtrat im Vakuum bei 45° verdampft. Zum Schluß der Destillation wurde Kalziumkarbonat und -hydrat zugesetzt, das Gemisch zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 90%igem Alkohol erschöpft. Aus diesem Auszug wurde nach dem Entfernen des Alkohols im Vakuum starke Kalilauge zugesetzt und die alkalische Lösung mit Äther ausgezogen. Zu diesem Auszug wurde eine ätherische Oxalsäurelösung zugesetzt, die die vorhandenen Basen als Oxalate fällte. Die Ausbeute betrug 52—65 g Oxalate aus 100 kg des Öles. Die Oxalate wurden in verdünnter Kalilauge gelöst und die in Freiheit gesetzten Basen als Öl abgeschieden. Das Öl wurde getrocknet und fraktioniert, wobei folgende Fraktionen erhalten wurden:

I. Fraktion 87—90° Butylamin,
II. „ 96—98° Amylamin,
III. Fraktion unter 100° Hexylamin,
IV. „ zwischen 198—200° Hydrotoluidin.

Die Destillation wurde darauf bis 215° fortgesetzt, worauf der braun gefärbte Destillationsrückstand mit Äther ausgezogen wurde. Die ätherische Lösung wurde verdunstet, der Rückstand mit HCl versetzt und mit einer Platinchloridlösung gefällt, wobei eine Base, Aselin genannt, als Doppelsalz erhalten wurde, die die Zusammensetzung $C_{25}H_{32}N_4$ besitzen sollte. Aus der Mutterlauge wurde eine zweite Base von der Zusammensetzung $C_{19}H_{27}N_3$ isoliert, die Morrhuin genannt wurde. Es ist nicht unmöglich, daß diese beiden Basen entweder Kondensations- oder Zersetzungsprodukte darstellen, die sekundär bei der Destillation entstanden sind.

Diese Arbeit, die kaum mehr als ein historisches Interesse besitzt, zeigt jedenfalls, daß Lebertran stickstoffhaltige Substanzen enthält, die uns wegen der Beziehungen zu dem A-Vitamin interessieren können.

Verfasser (574) hat ein Rohöl untersucht und fand, daß die Menge der darin enthaltenen Extraktivstoffe viel größer war als bei dem gereinigten Öl. Verfasser hat sich schon längst dahin ausgesprochen, daß rohe Lebertrane sich wahrscheinlich als aktiver herausstellen werden. Dies wurde in der Tat vor kurzer Zeit von Zilva und Miura (574 a) experimentell festgestellt. 23,5 kg des Rohöles wurden mit je 660 ccm Alkohol, 2 Liter Wasser und 50 ccm konz. HCl dreimal extrahiert, die Extrakte im Vakuum eingedampft und die Rückstände, die ölig waren, mit Schwefelsäure hydrolysiert und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der erhaltene Niederschlag, fast trocken, betrug 969 g. Das Öl mit Schwefelsäure hydrolysiert (2 Stunden) ergab noch weitere 186 g dieses Niederschlages, während das Öl, das nach dem Eindampfen der wässerig-alkoholischen Lösungen hinterblieb, nach der Hydrolyse nur 19,5 g lieferte. Eine zweite Portion des Öles, die 25 kg betrug und die mit Schwefelsäure anstatt Salzsäure behandelt wurde, ergab 1117 g Phosphorwolframate, von welchen 61,2 g in Azeton unlöslich waren. Diese Fraktion gab nach dem Zersetzen mit Bleiazetat einen Niederschlag mit Sublimat in alkoholischer Lösung. Es ist eine ganze Anzahl von Fraktionen von uns bereitet worden, die infolge von äußeren Umständen und damaligem

Mangel einer bequemen Methode zum Nachweis nicht auf ihre Wirkung geprüft werden konnten.

Eine der oft begegneten Ansichten über Lebertran bestand darin, daß die geheimnisvolle Wirkung des Öles der ungesättigter Natur desselben zugeschrieben wurde. Diese Ansicht ist noch nicht experimentell geprüft worden. Paal und Roth (575) waren imstande, den Lebertran mit kolloidalem Palladium und Wasserstoff zu einer festen Masse zu reduzieren, wobei die Reduktion sämtlicher ungesättigter Bindungen fast quantitativ gelang. Der allgemeine Nährwert eines solchen Öles wurde von Suzuki und seinen Mitarbeitern (l. c. 323) untersucht und gut befunden. Von Chapman (576) und von einer Reihe von japanischen Autoren wie Tsujimoto (577) und auch Kubota (578) wurde aus dem Lebertran ein sehr ungesättigter Kohlenwasserstoff unter dem Namen Spinacen oder Squalen isoliert, das sich aber nach den Untersuchungen von Suzuki als Ersatz für A-Vitamin ohne Bedeutung erwies. Bull (579) hat durch Bromieren des Öles ein Gemisch von $C_{20}H_{30}Br_{10}O_2$ und $C_{20}H_{28}Br_{12}O_2$ erhalten. Auch wegen der Anwendung für die Therapie der Lepra sind solche Produkte wie Natriummorrhuat von Rogers (580) hergestellt worden.

Chemie des A-Vitamins aus der Butter und anderen Ausgangsmaterialien. Die Angaben über die Chemie dieses Vitamins in der Butter sind sehr unsicher und wir begegnen nicht selten Angaben, die sich einander widersprechen. Die ersten Isolierungsversuche des A-Vitamins aus der Butter sind von McCollum und Davis (l. c. 82) angestellt worden. Sie behaupteten, daß wenn man eine Lösung von Butter in Petroleumäther mit alkoholischer Kalilauge bei gewöhnlicher Temperatur hydrolysiert, die Seifenlösung neutralisiert, daß die aktive Substanz durch Ausziehen mit Olivenöl darin konzentriert werden kann. Osborne und Mendel (581) lösten Ochsenfett und Butter bei 40° in Alkohol auf und ließen es durch Ausfrieren bei — 20° auskristallisieren. Das A-Vitamin konnte in diesem kristallisierten Anteil nicht nachgewiesen werden, sondern befand sich in dem öligen, nicht kristallisierbaren Anteil. Drummond (582) versuchte die Angaben von McCollum und Davis über die Stabilität bei der Verseifung zu wiederholen. Nachdem Butter bei gewöhnlicher Temperatur verseift war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die Seifen in Wasser gelöst und der nicht verseifte Anteil mit Äther ausgezogen. Alle bei dieser Prozedur erhaltenen Fraktionen wurden auf ihre Aktivität auf Ratten geprüft und negativ gefunden. Neuerdings haben Steenbock, Sell und Buell (582a) die Saponifikationsversuche wiederholt und gefunden, daß Lebertran mit 20% alkoholischer Kalilauge (600 ccm pro 300 g Öl) 4 Stunden bei 37°, ohne an Wirkung zu verlieren, verseift werden kann. Da die wirksame Substanz nach Verdünnen mit Wasser in alkalischer Lösung in den Äther übergeht, wurde geschlossen, daß das A-Vitamin weder

ein Fett noch ein Ester darstellt. Sogar halbstündiges Kochen hatte keine Wirkung.

Zahlreiche Versuche wurden angestellt, um dieses Vitamin aus verschiedenen Gemüsearten und Gräsern durch Extraktion zu konzentrieren. Dabei waren McCollum, Simmonds und Pitz (583) der Meinung, daß durch Extraktion der Pflanzengewebe durch Äther das Vitamin daraus nicht entfernt werden kann, weil es aller Wahrscheinlichkeit nach an das Eiweiß gebunden ist. Dies ist jedoch Osborne und Mendel (584) vollständig gelungen. Sie trockneten Spinat und Kleber im Luftstrom bei 60°, worauf eine Ätherextraktion vorgenommen wurde und ein sehr aktives Material erhalten werden konnte. Diese Angaben wurden von Zilva (585), der aus Karotten einen wirksamen alkoholischen und ätherischen Extrakt erhielt, bestätigt. Steenbock und Boutwell (586) waren nicht imstande, durch Ausziehen von Karotten mit Äther allein einen aktiven Auszug zu erzielen, während dies mit Schwefelkohlenstoff, Chloroform und Benzol gelungen ist; trotzdem zeigten die Rückstände noch fast die gesamte Aktivität. Bei der Anwendung von Alfalfagras als Ausgangsmaterial gab eine einfache Ätherextraktion kein Resultat, während eine Mischung von Alkohol und Benzol fast quantitative Extraktionen lieferte. Dieselben Autoren versuchten ebenfalls, eine Fraktionierung durch verschiedene Löslichkeit zu bewerkstelligen. Alfalfa wurde mit kaltem Alkohol versetzt, der Alkohol auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand mit 20%iger alkoholischer Kalilauge über Nacht stehen gelassen. Nach der Verseifung wurde mit Äther versetzt, vom ätherunlöslichem Anteil abfiltriert; die mit Wasser gewaschene ätherische Lösung erwies sich als aktiv. Aus diesem Rückstand wurde das Karoten vom Xanthophyll durch Ausziehen mit Petroleumäther getrennt, wobei sich die Karotenfraktion als aktiv, die Xanthophyllfraktion als inaktiv erwies. Diese letzte Angabe bringt uns zu der Betrachtung des Wesens des A-Vitamins.

Das Wesen des A-Vitamins. Drummond (l. c. 582) vertrat in einer seiner Arbeiten die Ansicht, daß das Vitamin A einen fermentartigen und mehr oder weniger unfaßbaren Körper darstellt. Er stellte Versuche mit verschiedenen bekannten Substanzen an und fand, daß Fettsäuren, Glyzerin, Cholesterin, Lezithin, Sphingosin, Phrenosin, Kephalin, Lipochrome und Karoten nicht die Wirkung des A-Vitamins entfalten können. Steenbock (587) machte die interessante Beobachtung, daß der Gehalt des Maises an A-Vitamin mit dem Gehalt an gelben Pigmenten einhergeht. So wurden weiße Maisarten frei von diesem Vitamin befunden und dasselbe Verhalten zeigen auch die meisten Gemüsearten. Wurde nach den Angaben von Steenbock und Boutwell (588) der weiße Mais mit Butter, Kleber oder Spinat vervollständigt, dann trat das Wachtum der Ratten ein. Palmer (589) dagegen sprach sich gegen diese Ansichten aus. Erstens konnte er zeigen, daß Hühner, wenigstens eine Generation hindurch, bei einer Nahrung leben können, die frei von

Karotinoiden ist, wobei es natürlich auch möglich ist, daß Hühner mit einer geringen Menge oder auch ohne A-Vitamin leben können. Zweitens gelang es ihm auch Säugetiere, z. B. Ratten (Palmer und Kennedy 589a), zu züchten, deren Blut und subkutanes Gewebe pigmentfrei waren. Trotz der Tatsache, daß die Milch dieser Tiere ebenfalls pigmentfrei war, waren sie imstande, ihre Jungen zu stillen und aufzuziehen. Ähnliche Versuche wurden auch von van den Bergh und Muller (589b) angestellt. Palmer gibt auch an, daß wir Ölen begegnen, die zwar Pigment enthalten, aber keinen Gehalt an A-Vitamin aufweisen. Solch ein Öl soll Baumwollsamenöl darstellen. Rosenheim und Drummond (590) haben ebenfalls diese Frage in Angriff genommen und konnten im allgemeinen die Tatsache bestätigen, daß Nahrungsmittel, die Lipochrome enthalten, in der Regel auch einen Gehalt an A-Vitamin aufweisen. Doch wurde gefunden, daß eine reine Karotenlösung frei von diesem Vitamin ist und diese Autoren glaubten, daß, obwohl dieses Vitamin verschieden von Karoten und Xanthophyll sein soll, es sich doch mit diesen Pigmenten vergesellschaftet findet. Inwiefern das chemisch reine Karoten das Wachstum von Ratten auslöst, darüber sind die Meinungen verschieden. Während Stephenson (590a) glaubt, daß das reine Karoten vom Schmelzpunkt 172—173° vollständig inaktiv ist und daß auch mit Tierkohle vollständig entfärbte Butter noch A-Vitamin enthält, geben Steenbock, Sell, Nelson und Buell (590b) an, daß sie mit reinem Karoten Wachstum erzielt haben. Diese Autoren haben das A-Vitamin aus Alfalfaheu sehr resistent gefunden. Es vertrug Verseifung in der Wärme, Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd und Reduktion mit naszierendem Wasserstoff. Aus dem nicht verseifbaren Anteil ließen sich krystallinische Azetylprodukte erhalten, ohne daß die Wirkung verloren ging. Das Lebergewebe enthält außer den zwei bekannten gelben Pigmenten eine andere Substanz, die Lipochromreaktionen gibt und außerdem die Farbenreaktion mit Schwefelsäure liefert, die in der Literatur als spezifisch für Lebertran angesehen wird. Diese Substanz ist keine Verunreinigung, sondern sie läßt sich konstant in Lebertran und Leberfetten nachweisen. Hijmans van den Bergh und Muller (591) haben Methoden beschrieben, die zur Trennung von Lipochromen im Blut angewandt werden können. Um sie in Freiheit zu setzen, erwies sich eine Fällung der Serumproteine mit Alkohol als nötig. Es wurde vermutet, daß andere chemische Substanzen die Pigmente begleiten. Drummond und Coward (592) haben eine Anzahl von Ölen und Fetten auf ihren Gehalt an Pigment und A-Vitamin untersucht und haben gefunden, daß diese beiden Eigenschaften nicht immer einander parallel gehen. In der Butter wurde der Pigmentgehalt ziemlich parallel dem Gehalt an A-Vitamin gefunden, während gewisse Schweinefette und Hundefette kein Pigment, aber einen deutlichen Gehalt an Vitamin aufweisen. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß eine Beziehung zwischen dem Pigment und A-Vitamin nicht aufrecht-

erhalten werden kann, wenn man nicht mit Steenbock annimmt, daß in manchen Fällen die Pigmente sich in der Leukoform befinden. Wie wir aus dem Obigen ersehen können, ist die ganze Frage noch auf einem unsicheren Boden und kann nur dann gelöst werden, wenn eine Reindarstellung dieser Substanzen erfolgt.

Eigenschaften des A-Vitamins. Die Eigenschaften dieses Vitamins sind ebenfalls noch recht wenig bekannt. Sogar die Frage, ob die Substanz wasserlöslich ist, muß einstweilen offen bleiben. McCollum, Simmonds und Steenbock (593) haben angegeben, daß fettfreie Milch noch ziemlich beträchtliche Mengen von A-Vitamin enthält, eine Angabe, die nach den neuen Resultaten auch zu stimmen scheint. Nach den Angaben dieser Autoren ließ sich dieses Vitamin aus geschmolzener Butter durch wiederholte Extraktion mit kleinen Wassermengen ausziehen. Nach dieser Prozedur ist die zurückbleibende Butter inaktiv, und diese Autoren haben scheinbar stillschweigend angenommen, daß die wässerigen Auszüge aktiv waren. Dagegen konnten Steenbock, Boutwell und Kent (594) zeigen, daß beide Teile, das übrigbleibende Butterfett wie auch der wässerige Auszug, unwirksam sind. Sie glaubten, daß Wärmeanwendung und nicht die Oxydation den Grund der Zerstörung darstellt, doch werden wir sehen, daß dazu noch eine andere Komplikation hinzutritt. Die Angabe von McCollum, Simmonds und Steenbock (l. c. 593) dagegen, daß entfettete Magermilch noch A-Vitamin enthält, wurde von Hopkins (595) neuerdings bestätigt.

Die erste Angabe über die Stabilität der aktiven Substanz aus Butter stammt von Osborne und Mendel (l. c. 581). Diese Autoren fanden, daß wenn man durch Butter während $2^1/_2$ Stunden Wasserdampf leitet, das Vitamin dadurch nicht zerstört wird. Daß diese Substanz im Eigelb gegen Hitze stabil ist, wurde auch von McCollum und Davis (596) behauptet. Dagegen fand Drummond (597), daß das A-Vitamin aus Butter und anderen Ausgangsmaterialien gegen Hitze sehr empfindlich ist, worin er die Angaben von Steenbock bestätigen konnte. Drummond behauptete auch, daß die Oxydation bei der Zerstörung der aktiven Substanz keine Rolle zu spielen scheint. Steenbock und Boutwell (598) fand gelben Mais oder Alfalfa nach dreistündigem Autoklavieren wirksam. Osborne und Mendel (599) fanden Butter als solche gegen Aufbewahren und Lichteinfluß viel stabiler als ihren nicht kristallisierbaren Anteil, das Butteröl.

Alle diese sich scheinbar widersprechenden Angaben lassen sich sehr gut vereinbaren, wenn die neue Beobachtung von Hopkins (l. c. 595 und 599a) zu Hilfe genommen wird. Dieser Forscher fand nämlich, daß bei der Zerstörung des A-Vitamins nicht die Temperatur, sondern die Oxydation die Hauptrolle spielt. Die Angabe von Hopkins wurde von Drummond und Coward (599b) bestätigt und steht im Einklang mit dem Befund von Osborne und Mendel (600), die die Butter stabil fanden, wenn durch sie Wasserdampf hindurchgeleitet

wurde, aber nicht wenn die Butter ohne Gegenwart von Wasser erhitzt wurde. Die Stabilität könnte in diesem Falle durch die Entfernung der Luft durch Wasserdampf erklärt werden, obwohl auch trockene Butter während 15 Stunden auf 69° erhitzt werden konnte, ohne daß deutlich Schädigung bemerkt wurde.

Was die Wirkung von physikalischen Faktoren anbelangt, so konnte Zilva (l. c. 513) zeigen, daß Butter, während 8 Stunden der Wirkung der ultravioletten Strahlen ausgesetzt, ihre Wirksamkeit vollständig verliert. Da durch Bestrahlung die Möglichkeit der Ozonbildung vorhanden ist, wurde von Zilva (600 a) auch diese Möglichkeit untersucht und tatsächlich gefunden, daß Ozon stark zerstörend auf das A-Vitamin wirkt. Was die Lichtwirkung allein anbetrifft, so sind die Resultate nach der Angabe von Drummond und Coward (l. c. 599 b) darüber noch nicht ganz klar.

Obwohl die Zerstörung des A-Vitamins durch Oxydation gewisse Angaben gut erklärt, läßt sich die Zerstörung bei der Reduktion der Fette, die nach den Angaben von Fahrion (601) bei einer Temperatur von 75—120° vorgenommen wird, schwerer verstehen. Denn erstens soll das A-Vitamin nach neueren Angaben ziemlich hitzeresistent sein und zweitens sind die gegen Oxydation empfindlichen Substanzen meistenteils gegen Reduktion resistent. Doch sind nach Angaben von Drummond (l. c. 592) wie auch Fahrion die reduzierten Fette total unwirksam. Fahrion glaubt, daß das A-Vitamin in Fettsolvenzien nahezu unlöslich ist.

Wenn man die Darstellungsweise des Lebertrans des Handels näher ins Auge faßt, so müssen wir uns nach dem oben Gesagten wundern, daß dieses Öl therapeutische Eigenschaften besitzt. In diesem Zusammenhange wäre es interessant, den Oxy-Lebertran auf seine Wirksamkeit zu untersuchen, ein Präparat, das nach Angaben von Freudenberg und Klocman (602) durch Oxydation des Lebertrans mit Wasserstoffsuperoxyd erhalten wurde sowie Lebertranemulsionen, die durch Schütteln in alkalischer Reaktion dargestellt werden. Inwiefern dies für die letztgenannten Präparate von Belang ist, ist bereits von Hess und Unger (603) erörtert worden. Sollte das A-Vitamin des Lebertrans der vorangehenden Behandlung und der Aufbewahrung wirklich widerstehen, dann müßten wir annehmen, daß das Vitamin in diesem Ausgangsmaterial sich durch eine ausnehmende Beständigkeit auszeichnet, eine Eigenschaft, die für weitere Studien von Bedeutung werden sollte. Nach der Angabe von Zilva und Miura (l. c. 574 a) enthielt Lebertran 250 mal mehr A-Vitamin als Butter und 3 mg des Rohöles täglich genügen schon, um Ratten gesund zu erhalten. Diese Angabe ist vielleicht von Wichtigkeit, wenn man die Wirksamkeit des Lebertrans und der Butter für die Rachitis miteinander vergleicht. Es mag sich hier um verschiedene Mengen des A-Vitamins handeln.

Nachweis des A-Vitamins. Der einzige bis jetzt gebrauchte Nachweis dieser Substanz ist, wie wir bereits gesehen haben, das Ver-



halten der Ratten. Um den Nachweis eindeutig zu gestalten, muß nach Angaben von Drummond und Coward (604) vor allem dafür gesorgt werden, daß die basale Nahrung vollständig frei von dieser Substanz ist. Die basale Nahrung für diese Zwecke ist auf folgende Weise zusammengesetzt:

Gereinigtes Kasein	18	Hefeextrakt . . .	5
Gereinigte Reisstärke	52	Apfelsinensaft . .	5
Gereinigtes reduziertes Pflanzenöl	15	Salzmischung . .	5

Das Kasein wurde in flachen Schalen während 24 Stunden auf 102° erhitzt und dann mit Alkohol und Äther kontinuierlich extrahiert. Reisstärke erwies sich in dieser Beziehung als rein und kann als solche in Verwendung kommen. Als Fett wurde vollständig reduziertes Pflanzenöl, gewöhnlich Baumwollsamenöl, angewandt. Ist man aber der Freiheit dieses Öles an Vitamin A nicht sicher, so empfiehlt es sich, auf die Fettzulage völlig zu verzichten. Apfelsinensaft erwies sich als frei von A-Vitamin, während Hefeextrakt in dieser Beziehung noch nicht genügend untersucht wurde. Auf dieser basalen Diät sollen Ratten, die 4—5 Wochen alt sind und zwischen 50—70 g wiegen, kein Wachstum zeigen. Erfolgt Wachstum, so kann geschlossen werden, daß die basale Nahrung nicht genügend gereinigt ist. Ältere Tiere, d. h. Tiere, die über 100 g wiegen, sollen nicht zur Anwendung gelangen, da die Erfordernisse an A-Vitamin mit dem Alter abnehmen. Steht das Wachstum dieser Tiere während 10—14 Tagen still, so kann die zu prüfende Substanz, am besten apart von der Nahrung, verabreicht werden. Erfolgt Wachstum, so kann geschlossen werden, daß in der Zulage A-Vitamin vorhanden war. Zum Nachweis des A-Vitamins in Nahrungsmitteln (außer Fetten, die schlecht vertragen werden) können den Angaben von Hume (l. c. 358a) zu Folge auch Meerschweinchen benutzt werden.

Bedeutung des A-Vitamins für die Physiologie und Pathologie. Beim Studium dieses Vitamins in verschiedenen Nüssen kamen Coward und Drummond (605) zu dem Ergebnis, daß dieses Vitamin im Samen sich nur in geringen Mengen befindet, aber bei dem Keimungsprozeß in größeren Mengen zum Vorschein kommt. Wir haben uns schon an einer anderen Stelle dahin ausgesprochen, daß die grünen Blätter unter der Sonnenstrahlenwirkung bei der Genese des A-Vitamins eine Rolle spielen. Delf (605a) schließt sich dieser Meinung an, indem die inneren weißen Kohlblätter frei von diesem Vitamin gefunden wurden.

Hughes (605b) fütterte eine Anzahl von Tierarten mit an Vitamin A reichen und armen Nahrungsgemischen. Die Untersuchung der Organe dieser Tiere ergab vorläufig keine Beziehung zwischen dem Gehalt der Nahrung und dem Gehalt der Organe an diesem Vitamin. Drummond, Golding, Zilva und Coward (605c) gaben an, daß Schweinefett aus zwei Gründen

arm an A-Vitamin ist, nämlich weil erstens in der Nahrung des Schweines diese Substanz knapp ist, und zweitens beim Ausschmelzen des Fettes eine Oxydation stattfindet.

Wir haben bereits besprochen, daß das Fehlen des A-Vitamins bei Ratten keine charakteristischen pathologischen Veränderungen nach sich zieht[1]), und deshalb ist es schwer zu entscheiden, worin die Wichtigkeit dieser Substanz liegt. Drummond (606) versuchte diese Frage zu lösen. Da diese Substanz in der Regel mit Fetten assoziert ist, war es am einfachsten anzunehmen, daß dieser Körper bei dem Fettstoffwechsel eine Rolle spielt. Ein solcher Zusammenhang ließ sich allerdings nicht nachweisen. Ratten, denen beides, Fett und dieses Vitamin, mangelte, zeigten kein abweichendes Verhalten den Tieren gegenüber, bei welchen nur ein Bestandteil fehlte. Die Temperatur dieser Ratten war normal, somit hat diese Substanz nichts mit der Körpertemperaturregulierung zu tun. In einem anderen Versuch wurde von Drummond geprüft, ob nicht das A-Vitamin eine Rolle bei der Synthese der Neutralfette aus Fettsäuren spielen könnte. Zu diesem Zwecke wurde eine Reihe von Tieren mit Fett, eine andere mit Fettsäuren gefüttert. Auch wenn das A-Vitamin in der Nahrung fehlte, wurde das Fettsäuregemisch gut assimiliert und die Tiere wiesen einen normalen Fettgehalt auf. In unseren Versuchen mit Dubin (l. c. 331) haben wir Ratten eine Nahrung verabreicht, die eine große Menge Neutralfetts enthielt. Diese Tiere stellten trotz der Darreichung der Vitamine das Wachstum gänzlich ein und verloren bedeutend an Körpergewicht. Wir versuchten den Ansatz der Tiere durch größeren Zusatz von A-Vitamin in Form von Butter oder Lebertran zu bessern, aber ohne Erfolg. Zum Unterschied von B-Vitamin soll das A-Vitamin, parenteral zugeführt, ohne jede Wirkung sein.

Die Rolle des A-Vitamins für die Pathologie wurde von Mendel (607) zusammenhängend behandelt. Besonders wurde hervorgehoben, daß diese Substanz für erwachsene Tiere weniger Bedeutung besitzt als für junge, wachsende. Es wurde auch auf die Häufigkeit der Keratomalazie sowie auf das Auftreten von Harnsteinen hingewiesen, Erkrankungen, die dann hauptsächlich entstehen, wenn das A-Vitamin in der Nahrung fehlt. McCarrison (608) nimmt an, daß dem A-Vitamin bei der Vorbeugung von Ödem eine Rolle zukommt. Alle diese letztgenannten Angaben werden wir noch in den entsprechenden Kapiteln zusammenhängend behandeln.

Die Beziehungen des Antiberiberi- und Antirachitis-Vitamins zu den Lipoiden.

Die Aufgabe dieses Kapitels ist es zu beweisen, daß die B- und C-Vitamine vermutlich nicht die geringste Beziehung zu den Lipoiden besitzen.

[1]) Neuerdings stehen uns von Davis und Outhouse (605 d) darüber einige Angaben zur Verfügung, die aber nicht viel Wichtiges ergaben.

Für das A-Vitamin ist dies allerdings schwer zu demonstrieren. Das Zusammenbringen der beiden Klassen von Substanzen, der Lipoide und Vitamine, geschah dadurch, daß die Lipoide und speziell Lezithin in der Regel keine einheitlichen Produkte darstellten sondern oft auch Vitamine als Verunreinigung enthielten. Von Cronheim (609) wie auch von anderen Autoren wurde oft behauptet, daß dem Lezithin eine Bedeutung im Stoffwechsel zukommt, während Robertson (610) bei Fütterung dieser Substanz an Mäuse allerdings nur eine Wachstumshemmung konstatieren konnte.

In der Biochemie wurde jahrelang die Meinung vertreten, daß wenn man tierische oder pflanzliche Gewebe mit Alkohol oder noch besser mit Äther auszieht, daß die in diesem Lösungsmittel befindliche Fraktion ohne weiteres als Lipoid betrachtet werden kann. Bei unseren ersten Versuchen, die im Lister Institute im Jahre 1911 in London ausgeführt wurden und die als Endziel hatten, das Vitamin zu isolieren, konnten wir uns überzeugen, daß eine Erschöpfung mit Alkohol eine große Menge von stickstoffhaltigen Substanzen (Purinen, Pyrimidinen etc.) entfernt, unter welchen sich auch die Vitamine befinden. Gerade diese Beobachtung wurde von McLean (611), der damals auch in demselben Institute arbeitete, dazu benutzt, um das Lezithin von stickstoffhaltigen Verunreinigungen zu befreien. Zu diesen Zwecken wurde ein Rohlipoid aus Pferdefleisch fein emulgiert und wiederholt mit Wasser ausgezogen. Im primären Alkoholauszug sowie in den in dieser Weise erhaltenen wässerigen Extrakten konnte die Gegenwart von Karnosin, Hypoxanthin und Vitamin mit Sicherheit nachgewiesen werden. Diese Mutterlaugen wurden von McLean an Cooper (l. c. 535) zwecks Vitaminisolierung abgegeben, der daraus mit Leichtigkeit das Vitamin zu fraktionieren vermochte. Aus obengenannten Gründen ist es auch wahrscheinlich, daß die wachstumbefördernde Wirkung des von Iscovesco (612) isolierten Lezithids der Leber auf der Gegenwart von Vitamin beruhte. Dasselbe gilt vielleicht auch für das aus der Hypophyse von Robertson (613) isolierte Tethelin. Dieses Lipoid, das als rein betrachtet wurde, lieferte Reaktionen auf Purinsubstanzen, wie auch eine Diazoreaktion, so daß es sich hier sicher nicht um ein reines Lipoid handelte.

Was das B-Vitamin anbelangt, so konnte durch Cooper (614) wie auch später von Sullivan und Voegtlin (615) gezeigt werden, daß zwischen den Lipoiden und dem Vitamin B kein Zusammenhang besteht. Was das A-Vitamin anbelangt, so liegen die Verhältnisse allerdings verschieden, doch liegt noch kein Grund vor, um mit Aron (l. c. 329, 616) und Stepp (617) von einer Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben zu sprechen. Erstens konnte mit einem Gemisch der bekannten Lipoide, welches aus Lezithin, Kephalin, Zerebron und Cholesterin (Stepp l. c. 352) bestand, nur eine geringe Wirkung erzielt werden, die vielleicht durch die Summierung der Verunreinigungen erklärt werden konnte. Zweitens konnte Stepp (l. c. 409)

zeigen, daß mindestens ein Tier, nämlich die Taube, bei B-Vitamin ohne Lipoide leben kann. Vor kurzer Zeit gab Stepp (618) an, daß Hunde und Ratten mit einer alipoiden Nahrung nicht leben können, wobei sich bei diesen Tieren Paralysen der hinteren Extremitäten, aber keine Beriberi entwickelte. Ein Zusatz des B-Vitamins verlängerte das Leben der Tiere, konnte sie aber nicht vom Tode retten. Diese Versuche sollten beweisen, daß die Tiere am Mangel der Lipoide zugrunde gingen. Betrachten wir nun die Frage nach der Beziehung des A-Vitamins zu den Lipoiden etwas näher. Während man früher der Meinung war, daß dieses Vitamin ausschließlich mit den tierischen Fetten in Beziehung steht, wurde später gefunden, daß auch grüne Blätter große Mengen derselben Substanz enthalten. Das A-Vitamin soll auch in der Magermilch vorhanden sein und da diese frei von Lipoiden sein soll, so müßte schon auf Grund dieser Beobachtung, falls sie bestätigt werden kann, die Beziehungen zu den Lipoiden verneint werden. Überhaupt ist die Frage der Wasserlöslichkeit des A-Vitamins noch nicht erledigt, da bei der Erschöpfung eines Fettes mit Wasser, wie wir bereits gesehen haben, noch die mögliche Oxydation in Frage kommt. Myers und Voegtlin (l. c. 503) haben das Vitamin der Hefe mit Olivenöl ausgeschüttelt, wobei sie nachweisen konnten, daß in das Öl außer dem Vitamin noch andere stickstoffhaltige Substanzen mit hineingelangen. In diesem Falle müßte man den ganzen in dem Öl löslichen Anteil als Lipoid oder jedenfalls als fettlöslich betrachten. Da das A-Vitamin niemals als Bestandteil eines reinen Lipoids nachgewiesen worden ist und da bis jetzt alle rein isolierten Lipoide bei der Prüfung der Wirksamkeit negative Resultate ergaben, so liegt kein Grund vor, das A-Vitamin den Lipoiden zuzuzählen. Denn es könnte sich später herausstellen, daß die Assoziation dieses Vitamins mit den Fetten nur eine zufällige ist.

Cramer (619) beschrieb einen neuen Typus von Drüsenfettgewebe, das er „lipoid gland“ oder „cholesterol gland“ nennt. Dieses Gewebe, das sehr reich an Cholesterin und anderen Lipoiden ist, verliert diese Bestandteile, wenn das Tier auf eine vitaminfreie Nahrung gesetzt wird. Cramer glaubt, daß dieses Gewebe eine Rolle beim Entstehen der Avitaminosen spielt, indem es als eine Vitaminreserve des Körpers fungiert. Die exakten Funktionen dieses neuen Fettgewebes sind noch nicht bekannt, doch glaubt Cramer, daß zwischen diesem Gewebe, der Schilddrüse und Nebennieren enge Beziehungen bestehen.

Das antiskorbutische Vitamin (C-Vitamin).

Die Chemie und Eigenschaften des C-Vitamins. Die ersten Angaben darüber verdanken wir Holst und Frölich (l. c. 360). Diese Autoren konnten zeigen, daß frische Kartoffeln, Weißkohl, Löwenzahn, Karotten, Himbeersaft, Zitronen- und Sauerampfersaft dieses Vitamin enthalten. Sie

fanden die interessante Tatsache, daß die verschiedenen Antiskorbutika sich in bezug auf die Stabilität des C-Vitamins wesentlich unterscheiden. Es kommt dies beim Erhitzen, Aufbewahren und Trocknen zum Vorschein. Über den Grund für diese Erscheinungen sind wir vorläufig noch ganz im Dunkeln. Wir wissen noch nicht, ob es sich in diesen Fällen um verschiedene oder um gleiche Substanzen handelt, doch ist dies verschiedenartige Verhalten gegenüber den äußeren Faktoren nicht unbedingt auf das Vorhandensein verschiedener Substanzen zurückzuführen. Denn es ist wohl möglich, daß dies durch verschiedene Bindungsweise des Vitamins und die Eigenschaften des Saftes bedingt sein kann.

Man kann wohl im allgemeinen sagen, daß Antiskorbutika gekocht schwächer wirken als im rohen Zustande, ferner schädigt sie das Erhitzen auf 110—120° mehr als das Aufkochen bei 100°. Es ist nicht nur das Erhitzen, das schädigend wirkt, sondern auch das Trocknen, was übrigens mit der Erfahrung übereinstimmt, die bei der Ätiologie des menschlichen Skorbuts gemacht worden ist. Dabei sollte nach der Auffassung von Holst und Frölich die relative Feuchtigkeit des Trockenraumes von Einfluß sein, so z. B. ging die antiskorbutische Wirkung von Kartoffeln, Karotten, Löwenzahn und Weißkohl bei Zimmertemperatur schneller verloren als im Brutraum bei 37°.

Der getrocknete Löwenzahn ist, zum Unterschied von Weißkohl, vollständig unwirksam. Anders verhielten sich die Säfte, die aus diesen Gemüsearten gewonnen wurden. So verliert der Weißkohlsaft seine prophylaktische Eigenschaften, wenn er 10 Minuten lang auf 60°, 70° oder 100° erhitzt wird; dasselbe geschah auch, wenn der Saft bei gewöhnlicher Temperatur (unter Zusatz von Antiseptika) oder auch im Eisschrank aufbewahrt wurde. Wir werden über die Wirkung des Kochens auf die antiskorbutischen Eigenschaften im darauffolgenden Kapitel zu sprechen kommen.

Gänzlich verschieden im Verhalten zu den oben erwähnten Nahrungsstoffen ist der Zitronensaft und teilweise auch die Milch. Man kann den Zitronensaft eine Stunde auf 110° erhitzen, ohne daß er merklich an Wirkung verliert. Nun enthält dieser Saft 7% Zitronensäure, und dies brachte Holst und Frölich auf den Gedanken, daß unter der Wirkung der Säure das Vitamin C stabiler wird. Dieser Gedanke wurde dadurch bestätigt, daß auch andere sauer reagierende Säfte wie Himbeer- und Sauerampfersaft dieselbe Stabilität gegen Erhitzen aufwiesen. Auch die Hitzestabilität des Weißkohl- und Löwenzahnsaftes ließ sich durch Säurezusatz bedeutend erhöhen, wobei ein Haltbarmachen auf die Dauer doch nicht gelang.

Diese letzte Erfahrung wurde darauf bei den Extraktionen zu Nutze gezogen. Wurde der frisch getrocknete Weißkohl statt mit reinem Alkohol, mit Alkohol ausgezogen, dem etwas Zitronensäure zugesetzt wurde, so erwiesen sich die in dieser Weise erhaltenen Extrakte für Meerschweinchen als viel

wirksamer. Andere Isolierungsversuche wie das Dialysieren oder Extrahieren mit Petroläther schlugen fehl. Holst und Frölich gelang es nicht, durch intraperitonale Einspritzungen den experimentellen Skorbut der Meerschweinchen günstig zu beeinflussen.

In einer späteren Mitteilung gaben Holst und Frölich (620) an, daß Weißkohl bei 37° getrocknet und im Exsikkator aufbewahrt das C-Vitamin noch nach 13 Monaten enthielt. Es gelang auch aus dem Weißkohl durch Ausziehen mit einem Gemisch von Alkohol und Glyzerin einen wirksamen Extrakt zu erhalten. Auch ließen sich aktive Auszüge mit verdünntem Alkohol, dem ½%ige Zitronensäure zugesetzt wurde, erhalten. Sogar heißer, 80%iger Alkohol mit ½%iger Zitronensäure bringt das C-Vitamin aus frisch getrocknetem Weißkohl in Lösung. Seit den aus dem Jahre 1913 stammenden Arbeiten von Holst und Frölich wurden trotz einer großen Zahl von Publikationen keine prinzipiellen Fortschritte gemacht.

Nicht viel später wurde von dem Verfasser eine chemische Fraktionierung des C-Vitamins in Angriff genommen und zwar wurde versucht, die bei der Hefe gebrauchten Methoden auch hier anzuwenden. Die erhaltenen Resultate waren aber nicht sehr ermutigend und sind teilweise schon in der ersten Auflage besprochen. Die Versuche scheiterten hauptsächlich an dem Mangel an Kenntnissen über den Skorbut der Meerschweinchen sowie über das Verhalten von C-Vitamin, die uns damals kaum zur Verfügung standen. Obwohl uns darüber zur Zeit besser begründete Tatsachen zur Verfügung stehen, ist bis jetzt die Chemie dieses Vitamins nicht vorwärtsgeschritten. Wir haben im Jahre 1912 Milch, Kartoffel- und Limonensaft in dieser Hinsicht untersucht, wobei als Versuchstiere Meerschweinchen und Kaninchen verwandt wurden, die bei Wasser und Hafer gehalten wurden. Sie starben im Mittel nach 20—30 Tagen unter deutlichen skorbutischen Symptomen. Nach Zusatz von frischem Kartoffelsaft gingen die Tiere nach 36 Tagen ein, während nach dem Reinigen dieses Saftes mit Bleiazetat die Tiere bereits nach 27 Tagen verendeten. Ein täglicher Zusatz von 25 ccm Milch hatte eine bedeutende Aufschiebung der Skorbutssymptome zu Folge, während nach 50 ccm Milch die Skorbutssymptome noch nach 50 Tagen fernblieben, wobei die Tiere manchmal sogar an Gewicht zunahmen. Die anderslautenden Resultate von Chick und Hume werden wir bei der Milch besprechen. Proteinfreie Milch, die durch Fällung von Kasein mit Essigsäure bei 50° und Entfernung des Laktalbumins durch kolloidale Eisenlösung hergestellt und durch Ausfrieren (dies ist vielleicht eine praktische Methode zum Einengen des C-Vitamins) konzentriert wurde, besaß in Mengen, die 200 ccm frischer Milch entsprachen, nur eine recht unbedeutende Wirkung. Ein alkoholischer Extrakt aus der Milch, den wir selbst im Vakuum getrocknet haben, besaß sogar in großen Dosen keine Wirkung, während der Extraktionsrückstand in Mengen von 30 g verabreicht in einigen Fällen eine deutliche

Wirkung zeigte. Zunächst haben wir uns mit dem Limonensaft beschäftigt (l. c. 101), der allgemein als ein vorzügliches Antiskorbutikum bekannt war. Wir konnten uns damals nicht darüber klar werden, warum dieser Saft bei Meerschweinchen unwirksam war. Dasselbe Resultat wurde auch mit den zersetzten Phosphorwolframaten, die aus dem Limonensaft dargestellt wurden, erhalten. Wir begannen damals schon an der Identität von Meerschweinchenskorbut und Menschenskorbut zu zweifeln, doch wurde die Sachlage vor kurzer Zeit von Alice Henderson Smith (621) vollständig aufgeklärt. In einer historischen Skizze konnte diese Autorin zeigen, daß die Angaben über die skorbutschützende Wirkung des Limonensaftes nicht auf den heute angewandten, aus westindischen sauren Limonen hergestellten Saft zutreffen, sondern auf Saft aus süßen Zitronen und Limonen, die aus den Mittelmeergegenden stammen. Der heute gebrauchte Limonensaft erwies sich als unwirksam. Diese Vermutung ließ sich in der Tat durch Davey (621 a) experimentell begründen. Dagegen waren wir imstande im Limonensaft die Gegenwart von B-Vitamin nachzuweisen. Außerdem wurde daraus ein Terpen von der Formel $C_{13}H_{24}O_3$, eine Purinbase $C_6H_7O_2N_5$ (Schmelzpunkt 282°) und eine Substanz aus der Histidinfraktion, die bei 188—189° schmolz und die Formel $C_9H_{18}O_6N_2$ aufwies, isoliert. Aus der Cholinfraktion wurde eine Base als Platindoppelsalz isoliert, das bei 220° schmolz und welcher die Formel $C_8H_{15}O_2N$ gegeben wurde; eine neuerliche Untersuchung ergab, daß diese Substanz mit Stachydrin $C_7H_{13}O_2N$ identisch ist. Diese Angaben werden hier gemacht, da eine dieser Substanzen sich später als ein Umwandlungsprodukt des C-Vitamins herausstellen kann.

Später wurden die Angaben von Holst und Frölich über die Extrahierbarkeit des C-Vitamins durch Alkohol von Freise (622) an Futterrüben wie auch von Freudenberg (623) bestätigt. Daraufhin wurde von Harden und Zilva (624) gezeigt, daß wenn man den Apfelsinensaft durch Fällen mit Kalziumkarbonat von Zitronensäure befreit und das Gemisch mit einem Volum Alkohol behandelt, filtriert und das Filtrat im Vakuum bei 37° eindampft, eine aktive Lösung resultiert, die aber mit der Zeit an Wirksamkeit verliert. Wird Zitronensaft in derselben Weise behandelt und bei saurer Reaktion zur Trockne verdampft, so resultiert ebenfalls ein wirksamer Rückstand. Später konnten Harden und Robison (625) zeigen, daß das C-Vitamin beim Destillieren nicht flüchtig ist und daß der Trockenrückstand beinahe dieselbe Wirksamkeit wie der Originalsaft besitzt und in einem trockenen Behälter während 6 Monaten aufbewahrt werden kann. Apfelsäfte erwiesen sich als viel ärmer an C-Vitamin. Das oben Gesagte gilt für Säfte, die im Laboratorium konzentriert wurden; im Großbetriebe hergestellt, büßen die Präparate nach den Angaben von Harden uud Robison (626) 63% ihrer Wirksamkeit ein. Das Trocknen von Apfelsinensaft im Großbetriebe wurde von McClendon und Dick (626a) beschrieben und das so erhaltene Produkt

wurde von McClendon, Bowers und Sedgwick (626b) auf Aktivität geprüft. Wir ersehen ohne weiteres, daß aktive Präparate des C-Vitamins auch bei Fehlen von Zitronensäure erhalten werden können und wir sind deshalb noch nicht sicher, ob dieser Säure konservierende Eigenschaften zukommen.

Givens und McClugage (627) trockneten Apfelsinensaft nach zwei verschiedenen Methoden. Erstens in flachen Schalen bei 55—60° während 50 Stunden, zweitens nach einer Methode, die jetzt viel zum Trocknen von Milch (Just-Hatmaker-Verfahren) angewandt wird und die nur ein kurzes Erhitzen auf 75—80° erfordert. Während die nach der zweiten Methode hergestellten Präparate fast die Aktivität des unbehandelten Saftes besaßen, verloren die nach der ersten Methode erhaltenen einen großen Teil ihrer Wirkung. Die wirksamen Produkte ließen sich über 3½ Monate lang unzersetzt aufbewahren. Stabile Präparate von C-Vitamin wurden von Dubin und Lewi (628), wie auch von Bassett-Smith (629) aus Apfelsinensaft und von Givens und Macy (629a) aus anderen Früchten (Zitronen, Trauben, Himbeeren, Erdbeeren und Ananas) hergestellt und nach langem Aufbewahren aktiv befunden. Über ähnliche Erfahrungen mit getrockneten Gemüsepreßsäften berichten R. Hamburger und E. Strausky (629b).

Was die Stabilität des C-Vitamins gegen Alkalien anbelangt, so verfügen wir auch hier über eine Zahl von Arbeiten. Harden und Zilva (630) haben Apfelsinensaft mit einer 1/50 N.-Natronlauge alkalisch gemacht, 24 Stunden lang in diesem Zustand aufbewahrt, worauf die Aktivität bedeutend zurückging. Hess und Unger (631), wie auch La Mer, Campbell und Sherman (631 a) haben ähnliche Versuche angestellt und glauben, daß besonders das Aufbewahren bei alkalischer Reaktion ungünstig auf die Aktivität wirkt. Wird nämlich der Saft bei schwach alkalischer Reaktion aufgekocht und gleich darauf neutralisiert, so ist die Wirkung nur wenig beeinträchtigt. McClendon und Sharp (632) untersuchten, ob die Reaktion der natürlichen Säfte nicht etwa alkalisch ist, auf welche Eigenschaft die Zerstörung des C-Vitamins beim Kochen zurückgeführt werden könnte; die meisten Säfte aber wurden als schwachsauer befunden.

Sommer und Hart (633) gaben an, daß in der Milch die C-Vitamin zerstörende Wirkung des Kochens nicht auf der Ausfällung von Zitraten beruhe, während Faber (634) sogar fand, daß ein Zusatz von Natriumzitrat schon in einer Konzentration von 0,25%) auf dieses Vitamin zerstörend wirkt.

Was die Oxydierbarkeit des C-Vitamins anbelangt, so wurde von Fowler (635) im Jahre 1914 gezeigt, daß mit Wasserstoffsuperoxyd präservierte Milch skorbuterzeugend ist. Hess (636) und Hess und Unger (636a) glauben jedenfalls, daß mit Luft geschüttelte oder mit Wasserstoffsuperoxyd behandelte Milch, Tomatenkonserven oder Apfelsinensaft erheblich an der antiskorbutischen Eigenschaft verlieren. Diese Befunde wurden noch weiter von Zilva (636 b) bestätigt und von Anderson, Dutcher, Eckles und Wilbur (636 c)

besonders auf Milch erweitert. Erhitzen ohne Luftzutritt übte hier nur eine geringe Vernichtung des C-Vitamins aus.

Nach Angaben von Zilva (l. c. 513) haben die ultravioletten Strahlen auf das C-Vitamin keine Wirkung, doch ist das dabei entstehende Ozon gefährlich. Auch die Adsorption ist bei diesem Vitamin nicht sehr zu befürchten. Es läßt sich nach Harden und Zilva (l. c. 89) mit Fullerserde oder kolloidaler Eisenlösung nicht adsorbieren und man ist auch imstande, die Lösungen durch ein Berkefeldfilter ohne merkliche Verluste zu filtrieren. Ellis, Steenbock und Hart (636d) allerdings geben an, daß Schütteln mit Tierkohle dieses Vitamin teilweise aus der Lösung entfernt und daß auch das Filtrieren durch Chamberlandkerze nicht ohne Verluste vor sich geht. Diese Autoren untersuchten ebenfalls die Wirkung der Oxydation sowie der Reduktion. Diese letzte Maßnahme scheint keine Verluste zu bewirken.

Was die Bedeutung des C-Vitamins im Organismus anbelangt, so ist recht wenig darüber bekannt, und was wir darüber wissen, kommt noch bei dem menschlichen Skorbut zur Besprechung. Die Frage, ob das C-Vitamin, parenteral zugeführt, wirksam ist, ist von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet worden. Holst und Frölich (l. c. 360) haben es intraperitoneal und Harden und Zilva (l. c. 624) bei subkutaner Applikation unwirksam gefunden. Dagegen konnten Hess und Unger (637) an Kindern zeigen, daß intravenöse Therapie mit schwach alkalisch gemachtem Apfelsinensaft nicht nur möglich ist, sondern auch zu empfehlen ist.

Auch hier, wie bei dem B-Vitamin, nahm Hess (638) eine Zeitlang an, daß eine große Zufuhr von Kohlenhydraten den Skorbutausbruch begünstigen kann, doch hat er (639) seine Meinung darüber neuerdings geändert. Hess hat versucht, durch Zusatz von 3% Mehl zu der Milch den Skorbutanfall bei Kindern zu beschleunigen, mit negativem Resultat. Wir glauben aber nicht, daß die Kohlenhydratmenge groß genug war, um deutliche Ausschläge zu erhalten.

Vitamingehalt von verschiedenen Nahrungs- und Genußmitteln in natürlichem und zubereitetem Zustande.

Wir haben bereits hervorgehoben, daß in den letzten Jahren die meisten Nahrungsmittel auf ihren Nährwert und Vitamingehalt untersucht worden sind. Die erhaltenen Resultate erlauben uns wohl eine Einsicht in die diesbezüglichen Vergleichswerte, doch müssen wir bei der Beurteilung der Daten zu großer Vorsicht mahnen. Vor allem darf nicht vergessen werden, wie dies heutzutage leider oft geschieht, daß die an einer Tierart gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf eine andere übertragen werden können. Um dies dem Leser klarzulegen, haben wir ein Kapitel über die Erforder-

nisse verschiedener Organismen an Vitaminen vorausgeschickt, auf welches wir hier nur verweisen wollen.

So z. B. dünkt uns als irreführend, wenn man den Nährwert einer tierischen Nahrung bei ausschließlichen Pflanzenfressern zu bestimmen sucht und dies mag die Ursache der gewaltigen Unterschiede zwischen der Erfahrung am Menschen und manchen Ergebnissen der Tierforschung sein. Hierher gehören die beobachteten Unterschiede zwischen dem antiskorbutischen Wert des Fleisches beim Menschen und Meerschweinchen.

Einer anderen Schwierigkeit in der Beurteilung der Resultate begegnen wir in dem Mangel an quantitativen Methoden zur Bestimmung der Vitamine, was besonders beim Vergleich der im Anfang der Vitaminforschung erhaltenen Resultate mit den modernen Ergebnissen, die bei einem besseren Verständnis des neuen Gebietes erzielt worden sind, zum Vorschein kommt. Viele von den älteren Resultaten sind ohne Rücksicht auf die quantitativen Verhältnisse erhalten worden und mit Recht machen Chick und Hume (640) darauf aufmerksam, daß wir in dieser Hinsicht anstreben müssen, quantitativ zu arbeiten. Wollen wir als Beispiel den Einfluß der Alkalien auf die Vitamine studieren, so genügt es nicht, einfach das Alkali zu dem Nahrungsmittel zuzusetzen und dem Tier zu verabreichen. Wir müssen zuerst die minimale schützende Dose des natürlichen Präparates bestimmen, denn wird von vornherein eine zu große Dose angewandt, so kann das Präparat trotz einer weitgehenden Zerstörung genug Vitamin enthalten um therapeutisch zu wirken, und wir kommen zu dem irrigen Schluß, daß der benutzte Eingriff ohne Einfluß auf den Vitamingehalt blieb.

Die meisten von den bis jetzt ausgeführten Tierversuchen leiden an dem Umstand, daß mit der Zufuhr der Vitamine in Form von vitaminhaltiger Nahrung oder sogar von Extrakten zugleich die Zusammensetzung der basalen Nahrung verändert wird, ohne daß wir über die entsprechenden Kontrollen ohne Vitaminzufuhr verfügen. Die meisten Untersucher betrachten auch den Vitamingehalt einer gewissen Nahrung zu sehr als eine unveränderte Konstante, als eine mathematische Größe. Wir werden in diesem Kapitel sehen, daß dies durchaus nicht der Fall ist und wir verstehen es gut, wie die verschiedenen Forscher mit derselben Nahrung zu grundverschiedenen Resultaten gelangen können.

Nachdem wir auf den möglichen Zusammenhang von Vitaminen und Appetit [Mendel (641)] und auf die Notwendigkeit einer neuen Gesetzgebung für Nahrungsmittel unter Rücksicht auf die Vitamine [Ranwez (642)] nur hinweisen wollen, gehen wir zu der Besprechung der Behandlung der Nahrungsmittel in ihrer Rückwirkung auf den Vitamingehalt über. Hierher gehören die Einflüsse des Erhitzens, Kochens, Trocknens, Aufbewahrens, Sterilisierens und der Konservenbereitung. Hier werden wir auch die wichtigeren Nahrungsmittel, die für die menschliche Ernährung in Betracht kommen, ausführlich besprechen. Es wird uns aber unmöglich, auf alle diesbezüglichen Untersuchungen näher

einzugehen und aus diesem Grunde werden wir am Ende dieses Kapitels alle die uns zugänglichen Daten in Tabellenform zusammenstellen, worin wir den relativen Reichtum der Nahrungsmittel an den drei bis jetzt bekannten Vitaminen angeben werden. Die erste Tabelle dieser Art, worin nur wenige Nahrungsmittel berücksichtigt wurden, wurde von Cooper (643) in den Jahren 1912—1914 zusammengestellt. Diese Tabelle bezog sich nur auf den Gehalt an B-Vitamin. Eine ähnliche Tabelle stammt aus dem Bericht des Medical Research Committee (l. c. 333), in der versucht wurde, die gefundenen Werte quantitativ auszudrücken. Die Werte wurden demgemäß auf Weizenkeim gleich 100 in bezug auf den Gehalt an B-Vitamin ausgedrückt.

Nahrungsmittel	Wert	Wassergehalt %
Weizenkeime	100	10—13
Weizenkleie	25	10—13
Reiskeime	200	10—13
Preßhefe	60	70
Erbsen, trocken	40	12
Linsen	80	—
Eigelb	50	70
Ochsenleber	50	70
Ochsenmuskeln	11	75
Kartoffeln	4.3	80

In demselben Bericht sehen wir auch die ersten Versuche, den Gehalt anderer Vitamine quantitativ auszudrücken. Alle diese Werte wurden an Tiermaterial gewonnen und gelten streng genommen nur für die Tierart, an welcher die Resultate gewonnen wurden. Dies bezieht sich besonders auf quantitative Verhältnisse. Chick und Dalyell (644) haben eine andere Tabelle in bezug auf C-Vitamin zusammengestellt, worin die Werte sich auf Zitronensaft gleich 100 beziehen.

Frischer roher Weißkohlsaft oder Kohlblätter	110
Frischer roher Apfelsinensaft	100
Weißer Rübensaft	60
Grüne Bohnen	30
Gekeimte Erbsen, frisch	30
Karottensaft	7,5
Roterübensaft	7,5
Fleischsaft (Ochs)	7,5
Kartoffeln (39 Min. gekocht)	7,5
Frische Kuhmilch	1—1,5.

In unserer Tabelle dagegen haben wir uns nicht damit begnügt, die Vitaminwerte allein anzugeben, sondern wir suchten auch den Nährwert des Eiweißes

verschiedenen Ursprungs anzugeben. Diese Rubrik wird uns vielleicht dazu verhelfen, den Unterschied zwischen dem Nährwert von pflanzlichem und tierischem Eiweiß zu demonstrieren, was in bezug auf die Ätiologie der Pellagra und des Hungerödems von Wichtigkeit sein kann. Es erscheint uns nicht unmöglich, daß viele Eiweißkörper entweder eine lebenswichtige unbekannte Aminosäure oder auch ein viertes Vitamin adsorbiert enthalten.

Einfluß des Erhitzens und des Kochens auf den Vitamingehalt[1]).

Die ersten Angaben über dieses praktisch wichtige Thema verdanken wir Schüffner und Kuenen (l. c. 56). Studien über die Stabilität von B-Vitamin in den Nahrungsmitteln wurden auch von Grijns (l. c. 52) unternommen. In der neuesten Zeit wurde dieses Feld mit einer verbesserten Technik systematisch von Chick und Hume (645) bearbeitet. Diese Autoren studierten unter anderem die Wirkung der Hitze auf das B-Vitamin der Weizenkeime und fanden, daß die Temperatur von 100° während 2 Stunden wenig Einfluß besitzt, wogegen Temperaturen über 120° ein rasches Zerstören zur Folge hatten. Miller (646) hat das Kochen und Autoklavieren (bei 115° 45 Min.) der Karotten und Bohnen ohne jeden Einfluß gefunden; dasselbe wurde von Whipple (647) für Kohl und Zwiebeln bestätigt. In diesen letzten zwei Arbeiten wurde der Gehalt an B-Vitamin mit der schon von uns beschriebenen Hefemethode bestimmt, wobei keine Kontrollen an Tieren angestellt wurden.

Die Stabilität des C-Vitamins gegen Hitze hängt sehr von der Natur des Ausgangsmaterial ab. Weill und Mouriquand (648) geben an, daß dieses Vitamin sehr labil sei, bemerken aber, daß Zitronensaft ohne merklichen Verlust eine Stunde auf 110° erhitzt werden kann. Delf und Tozer (649), Mitarbeiter von Frl. Chick, führten Versuche an Kohl aus: einstündiges Erhitzen auf 60° verminderte die antiskorbutische Wirkung um 70%, auf 90° um 90%, während ein kürzeres Erhitzen (20 Min.) auf 90° oder 100° die Aktivität nur um 70% verminderte; wir ersehen daraus, daß nicht die Höhe der Temperatur, sondern die Dauer der Erhitzung die Hauptrolle spielt. Strudwick (650) untersuchte in dieser Hinsicht den Einfluß des Kochens in Kochkisten, wobei die Erhitzungszeit bedeutend verlängert wird. Die Resultate zeigten, daß ein schnelles Erhitzen diesem Verfahren bedeutend überlegen sind.

Delf[2]) (651) untersuchte vergleichsweise das Verhalten von Kohlblättern und Kohlsaft, wobei gezeigt wurde, daß das Vitamin C im natürlichen Zustand,

[1]) Eine gute Zusammenstellung der darüber bekannten Daten in bezug auf das B-Vitamin finden wir in einer Arbeit von Emmett und Luros (l. c. 43).

[2]) Beim Vergleich des Temperaturkoeffizienten bei der Hitzeinaktivierung des C-Vitamins mit Toxinen und Fermenten kam Delf zum Schluß, daß dieses Vitamin eine relativ einfach zusammengesetzte Substanz darstellt.



d. h. in den Kohlblättern viel resistenter ist. Rübensaft (Swedes) erwies sich stabiler als Kohlpreßsaft. Apfelsinensaft auf 130° erhitzt verlor 50% seines Wertes. Givens und McClugage (652) fanden Tomaten gegen Hitze ziemlich resistent. Wurden sie aber 15 Minuten oder länger auf 100° erhitzt, so mußte davon eine größere Menge im Vergleich zu dem Rohmaterial verabreicht werden um Meerschweinchen vor Skorbut zu schützen. Außer dem Erhitzen spielt scheinbar die Oxydation bei der Inaktivierung des C-Vitamins eine große Rolle. Rossi (653) verabreichte Meerschweinchen Hafer und Heu, die in offenen Gefäßen bei 126° sterilisiert wurden. Die Tiere gingen an Skorbut ein; ein davon abweichendes Resultat wurde erhalten als diese Nahrungsmittel in geschlossenen Gefäßen in der obigen Weise behandelt wurden. Die damit ernährten Meerschweinchen bleiben noch nach 2 Monaten am Leben. Auch Delf (l. c. 651) glaubt, daß Luftzutritt die Inaktivierung des C-Vitamins beschleunigt und dieser Umstand spielt nach den Angaben von Steenbock, Boutwell und Kent (l. c. 594) sowie anderer Autoren, deren Meinung darüber wir bereits berücksichtigt haben, auch eine Rolle bei der Vernichtung des A-Vitamins.

Die Hitzezerstörung der Vitamine hängt noch von einem weiteren Faktor ab, nämlich von der chemischen Reaktion des Ausgangsmaterials. Die diesbezüglichen Angaben über das B-Vitamin sind nicht eindeutig, Während McCollum und Simmonds (l. c. 315) über eine beträchtliche Zerstörung dieses Vitamins durch Alkalien berichten, geben Daniels und McClurg (654) an, daß sie dadurch keine Zerstörung bei Kohl und Soyabohnen fanden. Es ist aber möglich, daß diese letzten Autoren zu viel von dem aktiven Material verfütterten. Dagegen muß man beim C-Vitamin nach den Angaben von Daniels und Heisig (655) den Zusatz von Soda streng vermeiden. Hess und Unger (656) machen auf die Anwendung von Soda bei dem Bereiten von Kindermehlen aufmerksam. Dasselbe gilt auch für Lebertranemulsionen des Handels, die eine basische Reaktion zeigen und denen Soda zugesetzt wird, um eine bessere Emulgierung zu erlangen. Doch verfügen wir allerdings noch nicht über exakte Versuche, um zu zeigen, ob die obigen Emulsionen durch die gebrauchte Prozedur in ihrem Werte geschädigt werden. Versuche, die wir selbst darüber angestellt haben, lieferten bis jetzt noch keine eindeutigen Resultate. Wir müssen aber sagen, daß das Vitamin A des Lebertranes recht widerstandsfähig sein muß, um der fabrikmäßigen Behandlung zu widerstehen.

Es wurde oft behauptet, daß die Stabilität des Apfelsinensaftes der sauren Reaktion des Medium zuzuschreiben ist. Doch soll nach den Angaben von Delf (l. c. 651) die Neutralisation der darin enthaltenen Säure keine deletäre Wirkung ausüben.

Wenn wir dieses praktisch sehr wichtige Kapitel rekapitulieren wollen, so hängt die Vitaminstabilität beim Erhitzen nicht so viel von der Temperatur-



höhe wie von der Dauer des Erhitzens ab. In diesem Zusammenhange ist die Idee von Givens und McClugage (657) von Interesse; diese Autoren glauben, daß, wenn Antiskorbutika wie beim langsamen Trocknen bei niedriger Temperatur lange erhitzt werden, die Fermente, die in den Geweben enthalten sind, das Vitamin C zersetzen. Werden die Fermente durch schnelles Erhitzen auf höhere Temperaturen inaktiviert, dann soll sich das C-Vitamin als resistenter erweisen. Diese Angaben bedürfen natürlich noch einer weiteren Bestätigung[1]). Außerdem scheinen die Vitamine im natürlichen Zustande stabiler zu sein als in Form von Extrakten oder Preßsäften. Für die zwei von drei bekannten Vitaminen, nämlich für das A- und C-Vitamin spielt die Oxydation in Gegenwart der Luft bei der Vernichtung eine große Rolle, außerdem spielt wahrscheinlich für alle Vitamine die chemische Reaktion des Substrats eine Rolle.

Der Gehalt des Kochwassers an Vitamin. Daß beim Wegschütten von Kochwasser Vitaminverluste entstehen können, ist zuerst von Schüffner und Kuenen (l. c. 56) hervorgehoben worden. Außer den Vitaminen entstehen auf diese Weise auch Verluste an anderen wasserlöslichen Substanzen und es ist deshalb nicht umsonst, wenn Hindhede (658) auf den großen Nährwert von Suppen und speziell Gemüsesuppen hinweist. Hill (659) gibt z. B. an, daß beim Kochen von Kartoffeln Verluste entstehen, die 70% aller wasserlöslichen Stoffe darstellen können. Auf denselben Umstand haben eine Anzahl von Autoren, vom Standpunkt der Vitamine betrachtet, hingewiesen wie Denton (660), Daniels und McClurg (l. c. 654), Miller (l. c. 646) und Whipple (l. c. 647). Besonders die beiden letzten Autoren haben gefunden, daß durch Weggießen von Kochwasser 30—70% der für das Hefewachstum nötigen Substanz verloren geht.

Der Einfluß des Trocknens. Da die Frage der Entwässerung von Nahrungsmitteln schon in praktische Bahnen geleitet wurde, so müssen wir nur bedauern, daß die darüber bekannten Tatsachen nur recht spärlich sind. Murlin (661) glaubt die getrockneten Nahrungsmittel in ihrem Nährwert den frischen gleichstellen zu können. Prescott (662) hebt in seiner Mitteilung besonders die praktische Seite dieses Problems bezüglich Transport und Aufbewahren, speziell für Verproviantierung von Armeen im Felde hervor. Er besagt auch, daß die Verluste an C-Vitamin beim Trocknen durch ein zweckmäßigeres Verfahren vermieden werden können. Givens und Cohen (663) untersuchten diese Frage beim Weißkohl und Kartoffeln. Schon ein Trocknen im Luftstrom bei 40—52° hatte eine beträchtliche Verminderung der Aktivität zur Folge. Mit dem einfachen Trocknen ist die Zubereitung

[1]) Diese Beobachtung kann mit der Stabilität in saurem Medium in Zusammenhang gebracht werden, wenn man annimmt, daß die Fermente in saurer Lösung ihre Wirkung nicht entfalten können. Man könnte z. B. an Oxydasen denken, deren Wirkung in saurer Reaktion stark gehemmt wird.



von Speisen noch nicht erledigt und praktisch kommen noch zwei weitere Faktoren in Betracht, nämlich das Lagern und das Aufkochen, wenn es zum Konsum kommt. Diese zwei letzten Faktoren sind leider von den meisten Untersuchern wenig berücksichtigt worden. Erst vor kurzer Zeit erschien eine Arbeit von Shorten und Ray (663a), die die obige Vermutung experimentell bestätigt. Außerdem wurde gefunden, daß, wenn man Weißkohl oder Kartoffeln zuerst erhitzt oder kocht und dann trocknet, dann für das Meerschweinchen jedenfalls kein C-Vitamin mehr zurückbleibt[1]). Givens und McClugage (664) fanden Tomaten in dieser Hinsicht resistenter, wenigstens in bezug auf das Aufbewahren nach dem Trocknen, da die Aktivität nach drei Monaten noch erhalten blieb. Darauf folgende Kochversuche wurden allerdings scheinbar nicht ausgeführt, sind aber nicht besonders wichtig, da Tomaten auch roh genossen werden können. Shorten und Ray (665) haben verschiedene Gemüsearten einfach an der Sonne getrocknet und auf ihren Gehalt an B- und C-Vitamin untersucht. Die Resultate ergaben, daß das B-Vitamin offenbar unverändert blieb, während das C-Vitamin der Karotten, Zwiebeln und Weißkohl für Meerschweinchen noch erhalten blieb. Spinat dagegen verlor diese Eigenschaft. Falk, McGuire und Blount (666) studierten die Fermente der entwässerten Gemüsearten. Sie fanden sie inaktiviert und heben die Resistenz der Vitamine im Vergleich damit hervor. Givens und McClugage (l. c. 657) veröffentlichten eine sehr sorgfältige Untersuchung über das Trocknen von Kartoffeln. Stellen wir die Resultate dieser Autoren zusammen, so finden wir, daß wenn man Kartoffeln einer Serie von Prozeduren aussetzt, daß die einzelnen Wirkungen sich summieren und daß als Folge davon ein total inaktives Produkt resultiert. Werden die Kartoffeln gekocht, gedämpft oder gebacken und dann getrocknet, so wird als Regel ein inaktives Produkt erhalten. Das Trocknen allein hat nicht diesen destruktiven Effekt. Das Vitamin war am wenigsten zerstört, wenn die Kartoffeln in der Schale gebacken (vielleicht Luftabschluß) und dann getrocknet wurden. Zusatz von Säure vor der Behandlung hatte nicht den gewünschten Einfluß. Auch im Vakuum getrocknete Kartoffeln verlieren viel von ihrer Wirkung. Wir haben bereits gesehen, daß schnelles Trocknen bei hohen Temperaturen weniger zerstörend wirkt als langsames Trocknen bei niedriger Temperatur. Lagern und nachheriges Trocknen wurde nicht untersucht, doch ist es aus dem Gesagtem klar, daß das C-Vitamin der Kartoffeln nicht sehr resistent ist.

Konservenbereitung. Auch dieses Gebiet ist noch nicht ausreichend untersucht worden. Wir glauben, daß für diese Frage die Nahrungsmittel

[1]) Holst und Frölich (663b) dagegen finden, daß, wenn man Feuchtigkeit und mögliche Hydrolyse ausschließt, man bei Weißkohl zu aktiven Dauerpräparaten gelangen kann. Die Entwässerung geschah bei 37° im Vakuum unter Anwendung von Phosphorpentoxyd, das immerzu erneuert wurde. Die Präparate wurden nach 10, 18 und 26 Monaten geprüft und aktiv gefunden.



in zwei Klassen eingeteilt werden können, je nachdem die Konserve vor dem Konsum nochmals gekocht wird oder nicht. Wir finden hier die Bedingungen ähnlich wie beim Trocknen. Bigelow (667) hat die Probleme, die uns bei der Konservenbereitung begegnen, zusammenfassend besprochen. Von verschiedenen Ausgangsmaterialien ausgehend, wurden so verschiedene Verhältnisse angetroffen, daß Schlüsse allgemeiner Natur kaum noch gezogen werden können. Hess und Unger (668) fanden z. B, daß Tomatenkonserven noch ein vorzügliches Antiskorbutikum für Kinder darstellen. Diese Autoren führten dieses Schutzmittel in die Kinderpraxis ein, wo es besonders in Anstalten geeignet ist, den jetzt teuren Apfelsinensaft durch etwas Billigeres zu ersetzen. Dieser Befund ist von praktischer Bedeutung, da bei einer möglichen Skorbutgefahr Tomatenkonserven, die wahrscheinlich haltbar sind, im voraus vorbereitet werden können. Allerdings geht nach den Angaben von Hess und Unger (l. c. 631) die Wirkung nach dem Aufkochen bedeutend zurück. Daniels und McClurg (l. c. 654) glauben nicht an die Zerstörung des B-Vitamins bei der Konservenbereitung, doch scheint es uns, daß ein abschließendes Urteil darüber noch nicht gefällt werden kann. Daniels und McClurg geben selbst an, daß Veränderungen, die bei der Konservenbereitung beginnen, automatisch bei dem Aufbewahren vorwärtsschreiten können. Campbell und Chick (669) behandelten Weißkohl und Bohnen nach Methoden, die bei der Konservenbereitung benutzt werden. Bei dieser Prozedur verlor Weißkohl ungefähr $^{2}/_{3}$ und die Bohnen 75—90% ihrer Wirksamkeit. Die Vitamine B und A waren sehr stark vermindert; diese Autoren wollten diese Tatsache durch das Übergehen von A-Vitamin ins Kochwasser erklären. Wurden nämlich diese Extrakte Meerschweinchen vorgelegt, so wurde ein besseres Wachstum erzielt. Somit müßte man mit Campbell und Chick annehmen, daß das Vitamin A in das Kochwasser überging und damit wasserlöslich wurde.

Die letzte Frage, die wir in diesem Zusammenhange besprechen wollen, ist die Frage des Alterns und Aufbewahrens. Hulshoff Pol (670) konnte menschliche Beriberi mit Erbsenpüree heilen; doch erwiesen sich Erbsen, die drei Jahre alt waren, in dieser Hinsicht als völlig wirkungslos. Weill, Mouriquand und Michel (l. c. 392) fanden dasselbe beim denaturierten Fleisch, das 14 Monate aufbewahrt wurde. Diese Nahrung erwies sich für Katzen als viel schädlicher als frisch denaturiertes Fleisch. Delf und Skelton (671) haben Weißkohl getrocknet und bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt. Nach 2—3 Wochen verlor das Präparat 93% seiner Wirkung, nach 3 Monaten gingen 96—97% verloren. Hess und Unger (672) fanden kein C-Vitamin in getrockneten Pflaumen, während Orangenschalen noch nach 3 Monaten eine Aktivität aufwiesen. Das Aufbewahren von Apfelsinensaft hat einen sehr deutlichen Einfluß, indem in einem alten Saft nur die Hälfte der Aktivität zurückblieb. Getrocknete Karotten, 3—5 Wochen und

7 Monate aufbewahrt, waren ganz wirkungslos. Hess und Unger schließen daraus, daß getrocknete Vegetabilien zwar ihren Nährwert behalten, doch in bezug auf den Gehalt an C-Vitamin frische Naturprodukte nicht zu ersetzen vermögen. Dieses Altern geht nicht nur bei Konserven und getrockneter Nahrung vor sich, sondern vollzieht sich auch bei Vegetabilien im Naturzustande. Hess und Unger (l. c. 631) haben in dieser Beziehung Karotten von verschiedenem Alter untersucht. Während junge Karotten auch nach dem Kochen ihre Aktivität behalten und auch das Trocknen unter Durchleiten von Luft und Aufbewahren während 3 Monaten vertragen können, ist dies bei alten Karotten viel weniger der Fall.

Aus allem hier Gesagten ersehen wir ohne weiteres, daß sich allgemeine Sätze über die Stabilität der Vitamine nicht aufstellen lassen. Jeder einzelne Fall muß besonders untersucht werden, da wir noch keine Regel kennen, die die Stabilität oder die Labilität dieser Substanzen bestimmt. Offenbar ist der Vitamingehalt der zum Konsum vorbereiteten Nahrungsmitteln stark von dem ursprünglichen Gehalt im Naturzustande abhängig. Dieser ursprüngliche Gehalt kann eventuell von einem Weltteil zu einem anderen, von einem Land zu einem anderen variieren und von der Bodenbeschaffenheit, Klima usw. in letzter Instanz abhängig sein. Das hier Gesagte gilt für unsere primären Vitaminquellen. Bei den sekundären Vitaminquellen — den tierischen Produkten — ist die Frage noch viel komplizierter und hängt von vielen teils bekannten und teils unbekannten Faktoren ab, die wir schon an einigen Stellen besprochen haben.

Getreidearten.

Unter dieser Rubrik wollen wir nicht nur die Zerealien wie Weizen, Gerste, Roggen und Mais, sondern auch die Brotsorten besprechen. Obwohl ein ätiologischer Zusammenhang zwischen der Behandlung von Getreidearten für den menschlichen Konsum und der Beriberi schon seit langer Zeit vermutet und sogar sichergestellt war, haben die durch den Krieg bedingten ökonomischen Zustände unser Interesse an der Frage bedeutend angespornt wie auch unsere tatsächlichen Kenntnisse darüber gefördert. Fast in allen Ländern haben sich die Forscher bemüht, den Nährwert des Getreides in bester Weise auszunutzen. Zu der Frage der ökonomischen Ausnutzung des Getreidekornes gesellt sich noch, wie wir bereits bei der Ätiologie der Geflügelberiberi gesehen haben, daß in den meisten Getreidekörnern das B- und A-Vitamin in bestimmten Teilen des Kornes lokalisiert ist. Durch das moderne Mahlverfahren können diese Substanzen mehr oder weniger vollständig entfernt werden. Es ist zwar wahr, daß unter normalen Zuständen, wenn sich die Bevölkerung außer von Brot noch von anderen Nahrungsmitteln ernährt, keine unmittelbare Gefahr einer Avitaminose besteht, doch müssen wir bedenken, daß zur jetzigen Zeit die Brotnahrung einen großen Prozentsatz der

Gesamtnahrung bilden kann. Obwohl Ganzkornbrot noch in vielen Ländern fast ausschließlich genossen wird, wurde in Ländern mit höherer Kultur Weißbrot in jeder Form entschieden dem Ganzkornbrot vorgezogen. Außer Geschmacksgründen sind einige wissenschaftliche Tatsachen bekannt, die das Feinmahlen des Getreides empfehlenswert erscheinen lassen. Einer dieser oft zitierten Gründe ist die Tatsache, daß Mehle aus Ganzkorn sich viel schwerer aufbewahren lassen. In der Tat läßt sich das viel fett- und fermentreichere Ganzkorn viel schwerer konservieren. Dieser Grund wird oft für das Polieren von Reis angeführt und Ottow (l. c. 518) gab Mittel an um die Haltbarkeit des unpolierten Reises zu erhöhen. Dies gilt noch mehr für den sehr fettreichen Mais. Winton, Burnet und Bornmann (673) geben an, daß entkeimter Mais viel haltbarer ist. Die zweite Ursache, warum Ganzkorn sich schwer in die Praxis einführen ließ, besteht darin, daß viele Forscher der Meinung sind, daß ein mit Kleie gebackenes Brot unökonomisch sei. Seine Assimilation soll nicht nur mangelhaft sein, sondern soll auch Verluste anderer zugleich genossener Nahrungsstoffe bedingen. Doch sind die Forscher darüber nicht ganz einig. Während Hindhede (674), Röhmann (675), Eijkman (676), Hulshoff Pol (677), Dutcher (678) und Stoklasa (679) glauben, daß Ganzkornbrot sehr gut ausgenutzt wird, begegnen wir auch Meinungen, wie den von Pugliese 680), van Leersum Munk (681) und Rubner (682), die aussagen, daß solche Brotsorten schlecht ausgenutzt werden und sogar, wie schon oben vermerkt, Verluste bedingen.

Schon seit Liebig (683) wußte man, daß der Nährwert des Getreides durch Mahlen erniedrigt wird; er spricht sich im Jahre 1854 folgendermaßen aus:

„Kein einziges Nahrungsmittel wird durch das moderne Mahlverfahren so entwertet wie gerade das Getreidekorn. Je weißer das Mehl, desto weniger Nährwert besitzt es."

Im Jahre 1871 wußte Magendie (684) schon, daß Tauben bei feinem Weizenmehl zugrunde gehen, während sie von Roggen leben können. Hunde gingen bei Weizenmehl nach 40 Tagen ein, während sie von grobem Soldatenbrot ganz gut zu leben vermochten. Oseki (685) hat den Wert verschiedener Brotsorten bei Mäusen untersucht. Er fand Roggen- und Kommisbrot ausreichend, Weizenbrot und Gerstenmehl als nichtausreichend. Weill und Mouriquand (686) haben anstatt der Kleie bei der Brotbereitung Zusatz von Kleieauszügen empfohlen, wodurch die Zufuhr der manchmal lästigen Zellulose vermieden wird, Hawk, Smith und Bergeim (686a) empfehlen dagegen Hefezusatz. Sherman, Rouse, Allen und Woods (687) glauben ebenfalls an der Hand ihrer Rattenversuche an den größeren Nährwert des vollständigen Weizenkornes, verglichen mit Weißbrot.

Unsere Kenntnisse über die Lokalisation der Vitamine in Getreidekörnern haben in den letzten Jahren eine Modifikation erfahren. Während die ersten auf diesem Gebiete tätigen Autoren annahmen, daß die schützenden Substanzen sich im Silberhäutchen befinden (einer dünnen Membran, die das Reiskorn

umspannt), wurde von Fraser und Stanton die Lokalisation der schützenden Substanz in die Aleuronschicht verlegt. Später haben McCollum und Davis (688) gezeigt, daß das B-Vitamin sich vorzugsweise im Keim befindet. Chick und Hume (689) fanden dagegen dieses Vitamin im Reis, Weizen und Mais auch teilweise im Perikarp. Voegtlin, Lake und Myers (690) glaubten durch Tierversuche beweisen zu können, daß das B-Vitamin des Weizen und des Maises sich im Keim vorzugsweise wie auch im Perikarp befindet, sie schlossen sich zuerst der Meinung von Chick und Hume an. Später aber waren Voegtlin und Myers (l. c. 271) imstande zu zeigen, daß, wenn man das Weizen- oder Maiskorn (s. Abb. 53 und 54) in 2 Teile zerschneidet und den Teil ohne Keim den Tieren verfüttert, das vollständige Fehlen des B-Vitamins darin bewiesen werden kann. Somit mußte dieses Vitamin im Keim allein vorhanden sein. Es darf aber nicht vergessen werden, daß bei der von Voegtlin und Myers benutzten Prozedur noch andere Bestandteile (z. B. Eiweiß) entfernt werden, daß vielleicht das Vitamin im übrigen Teil zwar auch vorhanden ist, aber sich in suboptimalen Mengen befindet. Verfasser konnte mit Dubin (l. c. 493) zeigen, daß die Hefewachstum beschleunigende Substanz sich im Keimabteil befindet, aber auch außerhalb des Keimes in deutlich nachweisbaren Mengen vorhanden ist. Für praktische Zwecke scheint es nach den Angaben von Greig und Curjel (691) zu genügen, wenn man zum Zwieback 15% Weizenkeime zusetzt. Diese Maßregel wurde für das englische Kolonialheer empfohlen, um die Mannschaften gegen Beriberi zu schützen.

Nun müssen wir uns die Frage vorlegen, wie es sich mit dem Gehalt an B-Vitamin verhält, wenn man die Getreidemehle bei dem Brotbacken erhitzt. Weill und Mouriquand (692) erhitzten entschälte Gerste während 1½ Stunden auf 120°. Die damit gefütterten Tauben starben unter deutlichen Beriberisymptomen statt nach 50 Tagen schon nach 38 Tagen. Bei weißem Reis entstand diese Erkrankung nach 18—25 Tagen, mit sterilisiertem weißem Reis schon nach 9—16 Tagen. Sie glauben deswegen annehmen zu müssen, daß entschälte Getreidekörner noch Vitamin enthalten, weil nach dem Sterilisieren die Symptome schneller eintraten. Chick und Hume (l. c. 645) erhitzten Weizenkeime auf hohe Temperaturen, wobei sie eine Inaktivierung bei einer Temperatur von 120°, aber nicht beim zweistündigen Erhitzen auf 100° feststellten. Aus diesen Resultaten glauben sie, daß beim Brotbacken die B-Vitamine nicht viel von ihrer Wirksamkeit einbüßen. Wenn man Hefe zu der Teigbereitung benutzt, dann kann ein Teil des B-Vitamins des fertigen Brotes auch dieser Quelle entstammen.

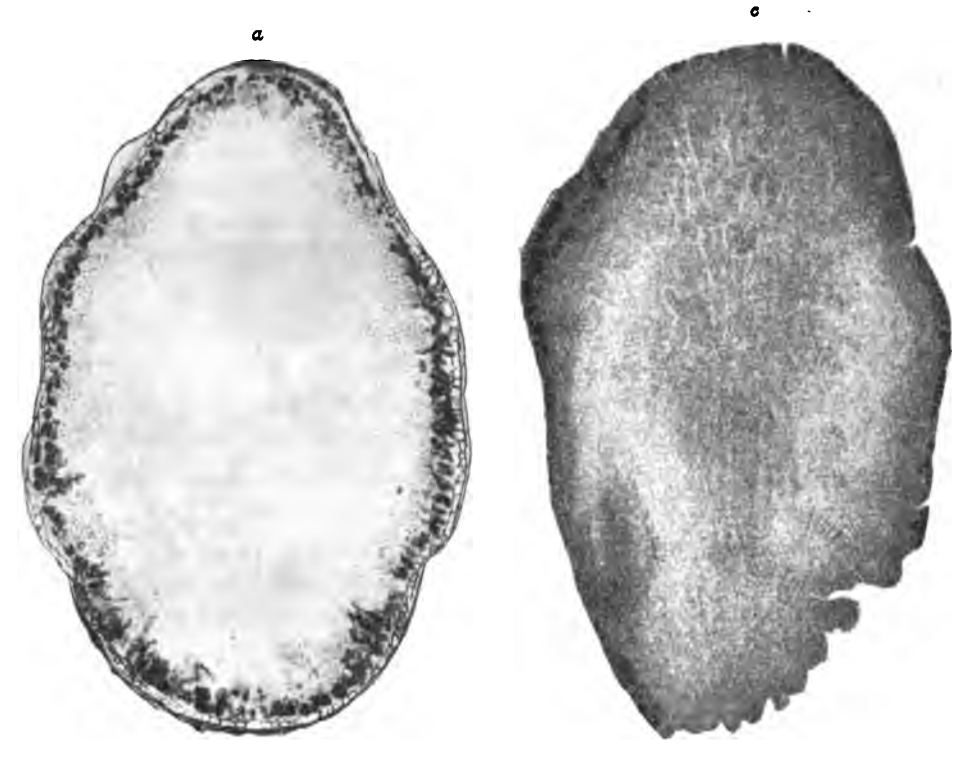
Wir haben schon mehrmals den Punkt berührt, daß Samen beim Keimen das C-Vitamin entwickeln. Diese Tatsache, zuerst von Fürst entdeckt, wurde von Chick und Delf (693) für praktische Zwecke weiterentwickelt und außer für Getreidearten auch für Erbsen und Bohnen von Koga (693a) be-

stätigt. Weill und Mouriquand (694) führten analoge Versuche mit keimender Gerste aus, später zeigten diese Autoren, gemeinschaftlich mit Frl. Péronnet (695), daß das Vitamin C in größeren Mengen sich erst in den späteren Tagen der Keimung entwickelt.

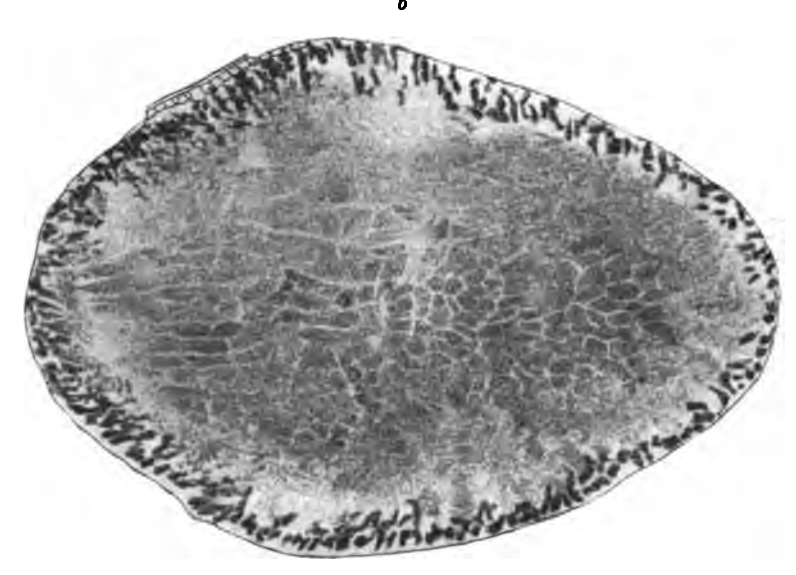
Reis. Die meisten hierhergehörenden Daten sind bereits an verschiedenen Stellen berührt worden. Wir haben die Angaben von Fraser und Stanton (l. c. 49) besprochen, die an der Hand von Abbildungen genau zeigten, wie Substanzverluste beim Polieren des Reises entstehen. Aus den angegebenen Abbildungen (Abb. 52) ersehen wir jedenfalls, warum beim Genuß von poliertem und gedämpftem Reis solche gewaltigen Unterschiede in der Zahl der Beriberikranken bedingt sind.

Auch die Frage, ob der polierte Reis noch B-Vitamin enthält, ist bereits erledigt worden. Es wäre nun wichtig zu erfahren, ob dieser Reis A-Vitamin enthält, wir fanden aber keine Angaben darüber. Diese Tatsache wäre für uns besonders wichtig, um zu erfahren, ob Tauben bei poliertem Reis allein unter Zusatz von B-Vitamin dauernd am Leben bleiben können. Verfasser hat darüber gemeinsam mit Dubin (696) Versuche angestellt, in welchen Tauben mit Reis, der lange Zeit bei 125° unter Druck erhitzt wurde, bei 3% Kasein und Salzzusatz, gefüttert wurden. Durch das lange Erhitzen wurde gehofft, die Reste des A-Vitamins zu zerstören. Die Tauben nahmen an Gewicht zu und blieben über 6 Monate vollständig gesund. Nach dieser Zeit ließ sich durch A-Vitaminzufuhr keine Gewichtszunahme erreichen. Die Tauben nahmen, im Gegenteil, nach Lebertranzufuhr an Gewicht ab. Sie vertragen eben das Fett schlecht. Trotz der Tatsache, daß noch andere Autoren sich mit dieser Frage befaßten, ist es noch nicht sicher, ob halberwachsene Tauben ohne eine Zufuhr von A-Vitamin von außen leben können, oder ob daraus geschlossen werden muß, daß autoklavierter, polierter Reis immer noch Spuren von A-Vitamin enthält. Was den Nährwert der Reiskleie allein anbetrifft, glaubt Mattei (697), daß mit Reiskleie allein Tauben nicht am Leben erhalten werden können. Um dies zu erzielen, mußte in seinen Versuchen ein Zusatz von weißem Reis vorgenommen werden. Wise und Broomell (698) haben die Wirkung der modernen Mahlverfahren auf die Zusammensetzung des übriggebliebenen Reiskornes untersucht. Bei dem Polieren wird die Schale, Keim, sechs Kleieschichten und ein Teil der siebenten Schicht entfernt, wobei der totale Gewichtsverlust 10 Prozent betragen kann. Bei der Analyse konnte ein Verlust von 70% der Asche, 85% des Fettes und 10% des Eiweißes nachgewiesen werden. Um diese Verluste zu vermeiden, wurde von Guareschi (699) der Genuß von weniger radikal poliertem Reis empfohlen.

Gerste. Aus den älteren Angaben über die Gerste schien hervorzugehen, daß das B-Vitamin darin nicht in derselben Weise lokalisiert ist wie bei anderen Getreidearten. In den älteren japanischen Angaben, wie bei Saneyoshi (700), finden wir, daß Gerste Geflügelberiberi zu heilen vermag,



Unpolierter Reis (Padi). Polierter (weißer) Reis.



Gedämpfter (unpolierter) Reis.

Abb. 52. Substanzverluste beim Entkleien des Reises nach Fraser und Stanton.

wogegen Weill und Mouriquand (701) mit geschälter Gerste Beriberi bei dem Geflügel auslösten, und Steenbock, Kent und Gross (702) sahen, daß Gerste für Ratten, ähnlich den anderen Getreidearten, Mangel an A-Vitamin, Eiweiß und Salzen zeigte.

Hafer. McCollum, Simmonds und Pitz (l. c. 372) betrachten die Zusammensetzung des Hafers als ungünstig für die Ernährung der Tiere. An Ratten geprüft wurde darin ein Mangel an A-Vitamin, Eiweiß und Salzen entdeckt. Dies gilt, wie wir uns selbst überzeugen konnten, viel weniger für Tauben.

Weizen. Voegtlin und Myers (l. c. 271) glauben, daß sich das Vitamin darin ausschließlich im Keim befindet und wir haben bereits unsere Einwände dagegen geäußert. Wie sich die verschiedenen Schichten des Weizenkornes zueinander verhalten, ersehen wir am besten aus der nebenstehenden Abbildung, die der Arbeit dieser oben genannten Autoren entnommen wurde, aus welcher wir auch die Schnittrichtung ersehen, die von Voegtlin und Myers für ihre Vitaminlokalisationsversuche angewandt wurde.

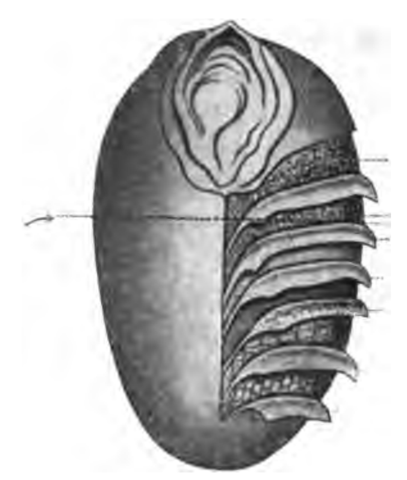


Abb. 53. Weizenkorn, die einzelnen Schichten zeigend. (Nach Voegtlin und Myers)

McCollum, Simmonds und Pitz (703) untersuchten speziell den Nährwert des Weizenkeimes. Qualitativ betrachtet erwies sich dieser Bestandteil des Weizens als ausreichend, doch für praktische Zwecke mußte ein Salzzusatz vorgenommen werden. Das B-Vitamin befindet sich darin in großen Mengen, Vitamin A dagegen in geringeren Mengen. Osborne und Mendel (704) untersuchten den Nährwert der verschiedenen Mahlprodukte des Weizenkornes und glauben nicht an die ausschließliche Lokalisation des B-Vitamins im Keime. Die benachbarten Partien sollen daran auch sehr reich sein wie z. B. die Peripherie des Kornes, wogegen das Endosperm und die Kleie nicht viel davon enthalten.

Mais. Wegen einer möglichen ätiologischen Beziehung des Maiskonsums zu der Pellagra sind die Untersuchungen über den Nährwert und Zusammensetzung des Maiskornes besonders wichtig. Die Untersuchungen darüber sind sehr zahlreich und befassen sich hauptsächlich mit Bestimmungen des Nährwertes des Maises und der Maisprodukte. Bezzola (705) zeigte, daß Mais keine ausreichende Nahrung darstellt um Meerschweinchen in gutem Gesundheitszustand zu erhalten; sie verlieren die Haare, bekommen starke Diarrhoe und gehen ein. Ein Unterschied bei der Verwendung von gutem und schlechtem Mais wurde nicht beobachtet. Lucksch (706) fand, daß Meerschweinchen,

mit gutem Mais ernährt, die Haare verlieren, eine Hyperämie der Darmmukosa und eine Vergrößerung der Nebennieren zeigen. Mit einem Gemisch von Mais, Mehl und Grünkraut genährt, verlieren sie ebenfalls die Haare und erkranken an einer Lähmung der hinteren Extremitäten und Dünndarmkatarrh. Die Maisnahrung erwies sich auch ungenügend für Kaninchen und Hunde, wobei im Frühling die erhaltenen Resultate deutlicher waren als im Herbst. Das Blut der Versuchstiere wurde untersucht und stets steril gefunden. v. Neusser (707) berichtete über eine Krankheit bei Pferden, die unter dem Namen Emmaisadura in Mexiko und Kolumbia bekannt ist und die durch verdorbenen Mais verursacht sein soll. Als Symptome dieses Übels werden Abmagerung, Schwindel, Traurigkeit, Krämpfe, Tollheit, Ausfall der Haare und der Zähne und Abfallen der Hufe angegeben. Holst (708) machte auf das häufige Auftreten skorbutischer Symptome bei Pellagra aufmerksam, speziell auf die Knochenporosität, die charakteristisch für den Skorbut ist. Er wiederholte Lucksehs Experimente an Meerschweinchen und kam zu dem Ergebnis, daß man der von diesem Autor beschriebenen Erkrankung durch Zusatz von frischem Kohl vorbeugen konnte. Sogar der konstant auftretende Haarausfall konnte vermieden werden, obwohl die Versuche im Frühling angestellt wurden. Das ganze Syndrom wurde von Holst folglich als Skorbut betrachtet. Baglioni (709) führte ebenfalls Fütterungsversuche mit Maisprodukten am Meerschweinchen aus. Im Lichte der modernen Forschung hat Holst recht gehabt, wenn er bei den Meerschweinchen bei Maisfütterung vorkommende Erkrankungen als Skorbut charakterisierte. Da in den meisten Maisfütterungsversuchen kein Antiskorbutikum zugesetzt wurde, war das entstandene Krankheitsbild so stark durch skorbutische Erscheinungen kompliziert, daß diese Versuche für die Aufklärung der Pellagra keinen Wert besitzen. Die Frage gestaltet sich anders, wenn Vögel als Versuchstiere angewandt wurden. Schon Ohler (l. c. 262) hat bemerkt, daß, wenn man geschälten Mais an Hühner verfüttert, sie an Beriberi erkranken. Driscoll (710) sah bei Hühnern, die mit geschältem Mais gefüttert wurden, eine Krankheit entstehen, die der menschlichen Pellagra ähnlich sein sollte und die unter anderen Symptomen ein Erythema an den Beinen gab. Die Hühner wurden wieder gesund, als sie wieder auf den ganzen Mais gesetzt wurden. Clementi (711) fütterte Hühner mit gekochtem Mais und Polenta und sah nervöse und Verdauungsstörungen entstehen; sie traten aber erst nach vielen Monaten der Fütterung ein. Auch Szalagyi und Kriwuscha (712) führten Fütterungsversuche mit Mais an Hennen, Enten und Gänsen aus.

Urbeanu (713) führte Versuche an Ratten und Hühnern aus. Bei den Hühnern entwickelten sich Hautsymptome wie auch bei Ratten. Bei den ersten Tieren erst nach 10—12 Monaten der Fütterung, wobei verschiedene Zulagen wie Kartoffeln oder Soyabohnen einen günstigen Einfluß ausübten. Suárez (714) führte dagegen Versuche an Tauben und Mäusen aus. Er

sagt in seiner Arbeit, daß bei beiden Tierarten nach 25—35 Tagen eine beriberiähnliche Erkrankung entstand, die sich durch Hefe beeinflussen ließ. Nach Versuchen mit Hunden spricht sich Nitzesco (715) dahin aus, daß Mais keine vollständige Nahrung darstellt. Rondoni (716) versuchte für seine Studien an Pellagra Meerschweinchen zu benutzen, erkannte aber wohl, daß diese Tiere nicht dazu geeignet sind und empfahl diese Studien am Menschen oder Affen auszuführen.

Hogan (717) fütterte Mais vergleichsweise an Ratten und Schweine. Für die erste Tierart war diese Nahrung nahezu ausreichend, beim Schweine dagegen ließ sich ein Eiweißmangel entdecken, da sie auf Zusatz von Eiereiweiß zu wachsen anfingen. Diese letzte Arbeit führt uns zur Betrachtung des Nährwertes der Maisproteine, ein Kapitel, das für die Pellagraätiologie ebenfalls von Bedeutung geworden ist. Mendel und Fine (718) haben in dieser Richtung Versuche an Hunden angestellt. Das Maisglutellin, ein Eiweißpräparat, welches aus Zein und Glutenin besteht, schien nach den Resultaten dieser Autoren ebenso gut ausgenutzt zu werden wie Fleisch. Das Verhältnis der zwei Eiweißkomponenten zueinander schwankte in gewissen Grenzen, war aber ungefähr 1:1. Die beiden Eiweiße wurden durch Alkohol getrennt, worin das Zein löslich ist. Osborne und Mendel (719) haben auch an Ratten gezeigt, daß ein Gemisch von Zein und Maisglutellin (1:1) als alleinige Eiweißquelle normales Wachstum zur Folge hat. Baglioni (720) hat vergleichende Untersuchungen über die Nährwerte von Mais- und Weizenmehl verglichen mit Eipulver angestellt. Beide, das Weizen- und das Eiereiweiß erwies sich dem Maiseiweiß als überlegen. Die Ausnutzungsresultate waren mit den Mehlen besser als mit den daraus isolierten Eiweißen. Alle drei Produkte gaben aber N-Anlagerung und daraus konnte geschlossen werden, daß Mais auch Proteine enthält, die einen höheren Nährwert als das Zein selbst besitzen. McCollum und Simmonds (721) fanden, daß wenn man 80% Mais mit 20% Bohnen an Ratten verfüttert, daß es auch dann noch an A-Vitamin und Eiweiß mangelt. Die Untersuchungen von Johns, Finks und Paul (722) geben die folgende Zusammensetzung des Maiskornes in den verschiedenen Eiweißkomponenten:

Globuline, Albumine und Proteosen .	21,9%
Zein	41,4%
Glutellin	30,8%
In Alkohol unlöslicher Teil	5,9%.

Während bekannterweise das Zein kein vollwertiges Eiweiß darstellt, ist die Zusammensetzung des Glutellins für die Ernährung sehr günstig. Als eine Erklärung der Ernährungsfehler, die bei einer ausschließlichen Maisnahrung entstehen, wird von diesen Autoren angegeben, daß gewisse Mahlprodukte erstens arm an B-Vitamin sind und daß sie zweitens, obwohl sie ein

vollwertiges Eiweiß, es doch in einer sehr verdünnten Form enthalten, so daß Eiweiß in konzentrierterer Form zugeführt werden muß. Diese Ansicht scheint uns genau den bekannten Tatsachen zu entsprechen. Osborne und Mendel (723) finden ebenfalls, daß die diätetischen Fehler, die durch Ernährung mit Maisfutter entstehen, durch Eiweißmangel verursacht sind. Diese Fehler lassen sich durch Verabfolgen von Magermilchpulver prompt beseitigen, doch muß dieser Zusatz bis zu 50% des Maises betragen, ehe der Ernährungszustand wieder normal wird.

Wir kommen nun auf den Vitamingehalt des Maises zu sprechen und später zu der Betrachtung, welchen Einfluß der Mahlprozeß auf den Vitamingehalt ausübt. Es ist schon lange bekannt, daß der Maiskeim viel mehr Fett als das Ganzkorn enthält. Die Tabellen darüber, die wir weiter unten anführen, stammen aus dem Werke von Woods (724). Auch der Eiweißgehalt schwankt in demselben Sinne.

	Fett	Eiweiß
Das ganze Maiskorn	4,3%	12,7%
Endosperm	1,5%	12,2%
Hülse	1,6%	6,6%
Keim	28,6%	21,7%

Wir machten selbst Analysen der verschiedenen Mahlprodukte des südafrikanischen Maises (l. c. 525) und kamen zu dem Ergebnis, daß das Mahlen des Maises große Verluste verursacht, die vermieden werden könnten.

Analysenresultate des gemahlenen Mais (97% des Kornes entsprechend).

	Wasser	Asche	Kjeldahl-N	Dumas-N	Melanin-N	Amino-N	P_2O_5	Fett	Fettsäuren	Cholesterin	Lipoid P_2O_5	Kolorimetrische Bestimmung Folin-Macallum Alkohol-Extr. heiß	kalt
1. Ganzkorn	12.71	1,56	1,78	1,74	0,14	0,99	0,56	4,5	3,88	0,247	0,0154	0,35	0,55
2. Hoch gemahlenes Futter, 86%	12,63	1,48	1,67	1,73	0,13	0,95	0,36	3,9	3,36	0,22	0,0098	0,23	0,45
3. Erste Kleie von Nr. 2	10,48	2,09	1,23	—	0,14	0,61	0,30	4,7	4,18	0,36	0,0164	1,06	1,00
4. Zweite Schicht von Nr. 2	10,71	4,04	2,31	2,34	0,16	1,40	1,43	12,8	11,1	0,44	0,0353	0,70	0,60
5. Wenig gemahlenes Futter	12,41	1,60	1,73	1,84	0,12	1,00	0,54	4,2	3,63	0,23	0,0153	0,30	0,45
6. Kleie von 5 . . .	10,55	1,40	0,65	—	0,07	0,3	0,23	1,86	1,58	0,27	0,0084	0,35	0,70

Wir haben keine Literaturangabe getroffen, die über den Nährwert des Eiweißes verschiedener Maisschichten berichtet. Es ist jedoch möglich, daß die zwei Haupteiweiße des Maises, das Zein und das Glutenin in verschiedenen Schichten des Maiskornes lokalisiert sind, so daß durch das Mahlverfahren das Korn z. B. des Glutenins beraubt und an dem weniger wert-



vollen Zein verhältnismäßig reicher wird. Mit den oben analysierten Maisprodukten hat der Verfasser Fütterungsversuche an Tauben angestellt, doch ist es uns niemals gelungen, damit Beriberi zu erzeugen.

Aus der unten angegebenen Abbildung des Maiskornes ersieht man ohne weiteres die Lokalisation des Keimes, wodurch die großen Substanz- und Nährverluste zu erklären sind, wenn er beim Mahlen entfernt wird.

Analysen der Maismahlprodukte wurden ebenfalls von Juritz (725) und von MacCrae (726) veröffentlicht. Poppe (727) hat außerdem gefunden, daß durch Auslaugen des Maiskornes ähnlich wie beim Kochprozeß die ins Wasser übergehenden Nährstoffe 36,2% betragen. McCollum, Simmonds und Pitz (728) fanden, daß Mais alle nötigen Aminosäuren enthält, aber nicht im richtigen Verhältnis zueinander und außerdem arm an A-Vitamin und Salzen ist. Während dies an Ratten gefunden wurde, konnten Weill und Mouriquand (729) Tauben länger als 240 Tage mit ganzem Mais am Leben erhalten, wogegen geschälter oder sterilisierter Mais krankhafte Störungen verursachte. Voegtlin, Lake und Myers (l. c. 690) fanden ebenfalls, daß das ganze Maiskorn genug B-Vitamin für Tauben enthält. Wird aber dasselbe Korn verabreicht, dem der größte Teil der Aleuronschicht und der Keim entzogen wurde, so wird bei Tauben oder Hühnern binnen 3 Wochen eine beriberiähnliche Krankheit produziert, die sich ihrerseits durch Zufuhr des B-Vitamins heilen ließ. Voegtlin, Sullivan und Myers (730), wie auch Hughes (731) kamen ebenfalls zu gleichen Resultaten.

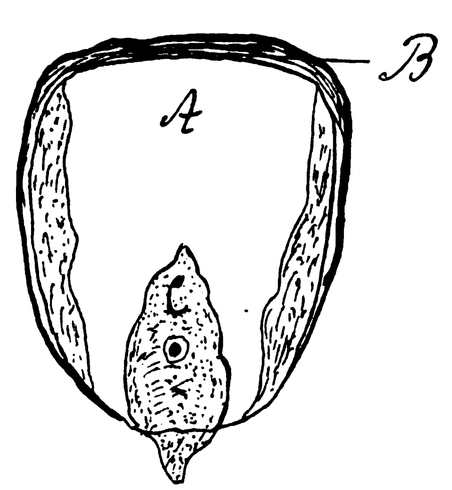


Abb. 54. Durchschnitt eines Maiskorns. Lupenvergrösserung. *A* Endosperm. *B* Hülse. *C* Keim.

Steenbock und Boutwell (l. c. 588) zeigten, daß im Gegensatz zu der herrschenden Meinung, nach der Mais arm an A-Vitamin ist, gewisse stark gelb pigmentierte Sorten ziemlich reich an diesem Vitamin sind. In Zusammenfassung des Gesagten wollen wir nochmals ausdrücklich betonen, daß Mais für die meisten Vogelarten eine vollständige Nahrung darstellt. Mit den Säugetieren verhält es sich anders, hier ist er nicht sehr günstig, und diese Tatsache wird jetzt allgemein der biologischen Minderwertigkeit der Maisproteine zugeschoben. Da aber der Mais für Vögel ein vollwertiges Eiweiß enthält, so ist es unrichtig von der biologischen Minderwertigkeit der Maisproteine zu sprechen. Bei Versuchen mit Säugetieren, besonders bei solchen, bei denen sich Skorbut entwickeln kann, dürfen wir nicht außer acht lassen, daß Mais jedenfalls, wenn er trocken ist, kein C-Vitamin enthält. Die

Minderwertigkeit der Maisproteine hängt nicht so sehr mit dem ungünstigen Gehalt an Aminosäuren zusammen, sondern mit dem Umstande, daß für manche Tiere die Verdünnung des vollwertigen Proteins durch minderwertiges Eiweiß und große Mengen Stärke ungünstig auf die Verwertung einwirkt.

Kartoffel.

Wir haben bereits in der ersten Auflage den Standpunkt vertreten, daß bei einer Bevölkerung, die sich hauptsächlich von Kartoffeln ernährt, keine Avitaminosen vorkommen und auch Pellagra gänzlich unbekannt ist. Der Wert der Kartoffeln für die Verhütung der Avitaminosen ist teilweise von einigen Forschern anerkannt worden. Obwohl der Eiweißgehalt der Kartoffeln gering ist und obwohl von den Kartoffeln wegen der großen Verdünnung der darin vorkommenden wertvolleren Bestandteile eine große Menge genossen werden muß, scheint es sicher zu sein, daß bei den Kartoffeln die große Verdünnung durch Stärke usw. wenigstens für den Menschen unschädlich zu sein scheint. Der Verfasser hat oft Gelegenheit gehabt die polnischen Bauern bei ihren Mahlzeiten zu beobachten. Wenn die Männer von der Feldarbeit zurückkommen, so wird ihnen eine enorme Schüssel mit Kartoffeln vorgelegt, so daß ein Stadtbewohner gar nicht begreifen kann, wie die Leute mit den großen Nahrungsmengen fertig werden können. Doch der ganze Inhalt der Schüssel (nicht etwa Teller), der zur Erhöhung des Geschmackes mit einer Spur von Speck zusammen gekocht wird, verschwindet in einer unglaublich kurzen Zeit. Aus den vielen modernen Untersuchungen über den Nährwert der Kartoffeln ist es uns ohne weiteres klar, warum die Bauern diese kolossalen Mengen zu sich nehmen müssen. Es hängt dies mit dem geringen Gehalt an Eiweiß- und den drei Vitaminen zusammen. Die vorzügliche Ausnutzung des Kartoffeleiweißes wurde ohne Zweifel von Hindhede (732) in Versuchen bewiesen, die noch später zur Besprechung gelangen werden. Die Resultate von Hindhede sind von Abderhalden, Fodor und Röse (733) wie auch von Rose und Cooper (734) bestätigt worden. Trotz der Einwände von Rubner (735) glauben wir, daß die Resultate von Hindhede auf festem Boden stehen.

Anders als beim Menschen verliefen die Versuche bei Tieren und besonders an Ratten und Meerschweinchen. Wir haben bereits gesehen, daß in des Verfassers älteren Versuchen über Meerschweinchen-Skorbut frischer Kartoffelsaft keine große schützende Wirkung gegenüber dieser Erkrankung besaß. McCollum, Simmonds und Parsons (736) haben an Rattenmaterial Resultate bekommen, die den Versuchen am Menschen gänzlich widersprechen. Diese Autoren fanden, daß Kartoffeln anderen Körpern in ihrem Nährwert nicht überlegen sind und Salz-, Eiweiß- und A-Vitaminmangel aufweisen. Man wäre geneigt, daraus zu schließen, daß zwischen der Ratte und dem

Menschen Unterschiede in der Verwertung der Kartoffeln bestehen. Osborne und Mendel (737) fanden den B-Vitamingehalt der Kartoffeln für die Ratten genügend, wobei kein Unterschied zwischen alten und neuen Kartoffeln bemerkt wurde. Abderhalden und Schaumann (l. c. 499) haben die Beobachtung gemacht, daß wenn man Tauben trockene Kartoffeln verfüttert, sich Ödeme an den unteren Teilen der Beine entwickeln. Was den Vitamingehalt der Kartoffeln anbelangt, so wurde von Chick und Mitarbeitern (zit. nach 333) gefunden, daß Kartoffeln (rohe und gekochte) alle drei Vitamine in geringen Quantitäten enthalten. Boruttau (738) hat an Mäusen den Einfluß der Temperatur auf den Nährwert der Kartoffeln untersucht. Ähnlich gestalteten sich die Versuche von Auer (739) aus Hofmeisters Laboratorium. Der Einfluß des Trocknens wurde von Givens und McClugage (l. c. 657) studiert. Sie kamen zum Schluß, daß, wenn man schnell auf höhere Temperaturen erhitzt, weniger Vitamin zerstört wird als wenn man langsam auf niedere Temperaturen erwärmt. Der Grund dafür soll in der Zerstörung des C-Vitamins durch die bei niederen Temperaturen noch tätigen Fermente liegen. Deswegen müssen die Enzyme durch schnelles Erhitzen inaktiviert werden.

Milch.

Milch ist für unsere Betrachtungen ein so wichtiges Lebensmittel, daß wir bei ihr, wie auch in der ersten Auflage geschehen ist, länger verweilen müssen. Seit 1913 sind so große Fortschritte gemacht worden, daß viele Literaturangaben wegfallen können, die wir in der ersten Auflage zur Durchführung unserer Leitidee benötigten. In Bezug auf die Milchfrage waren wir die ersten, die die Beziehungen der Milchzusammensetzung zu manchen Avitaminosen bei Kindern klar erkannten. Wir haben bereits im Jahre 1912 zwei Postulate aufgestellt, ohne welche die Aufklärung gewisser Avitaminosen nicht möglich war. Die zwei Postulate waren: Erstens, daß beim Erhitzen der Milch gewisse Vitamine mehr oder weniger vollständig vernichtet werden, und zweitens, daß der Vitamingehalt der Milch von dem Vitamingehalt des Futters abhängig sein muß. Obwohl die beiden Postulate beinahe selbstverständlich sind, ließen sie sich nicht ohne eine gewisse Mühe einführen. Die von uns damals aufgestellten Sätze für die Kuhmilchernährung der Kinder: Hygiene der Kühe, gutes Futter, möglichst kurzes Aufkochen der Milch, möglichst kurzes Aufbewahren nach dem Abmelken und nach dem Pasteurisieren, behalten auch heute ihren vollen Wert. Unsere scharfe Stellungnahme zu der Milchfrage war dadurch nötig, weil damals Lane-Claypon (740) in einem Bericht zu dem Local Government Board in London zu dem Ergebnis gelangte, daß das Kochen der Milch ihren Nährwert nicht beeinflusse. Es ist zwar wahr, daß dieselbe Verfasserin (741) schon ein Jahr später, im Jahre 1913, sich dahin ausgesprochen hat, daß die

Frage doch noch einer weiteren Bearbeitung bedürfe. Die daraufkommenden Jahre brachten eine Fülle von Experimentalarbeiten, die unseren damaligen Standpunkt völlig bestätigten. Später ist von Lane-Claypon (742) ein Buch erschienen, das diese Fragen ausführlich behandelt.

Nachweis der Vitamine in der Milch. Den Nachweis des B-Vitamins haben wir im Jahre 1912 (l. c. 324) geführt, worauf Hopkins ebenfalls im Jahre 1912 die Gegenwart von Wachstumssubstanzen darin entdeckte. Die Beschreibung der infantilen Beriberi durch Hirota (743) und Andrews (744) lieferte eigentlich schon den Beweis, daß die Vitamine der Milch aus der Nahrung der Mutter stammen müssen, da diese Säuglinge durch die an Beriberi erkrankten Müttern gestillt wurden. Die Frage nach dem Nährwert der erhitzten Milch, speziell in Beziehung zu dem infantilen Skorbut, wurden ohne Kenntnis der Vitamine von Sir Thomas Barlow, Neumann, Heubner und anderen behandelt, Arbeiten, die wir unter dem entsprechenden Titel noch besprechen werden.

Einfluß der Nahrung auf den Vitamingehalt und die Zusammensetzung der Milch. Durch den Beweis der Variationen in der Milchzusammensetzung sind wir imstande manche von den Verschiedenheiten in den Literaturangaben zu erklären. Diese Tatsache, die eigentlich den Viehzüchtern und Milchproduzenten, ohne Kenntnis der Vitamine, schon lange bekannt war, mußte in bezug auf die Vitamine eine Neubearbeitung erfahren. Daß die Milch je nach dem Futter einen verschiedenen Nährwert besitzen kann, wurde von Carr, Spitzer, Caldwell und Anderson (745), Hart, Nelson und Pitz (746), McCollum und Simmonds (747) und Drummond (748) schon hervorgehoben. Eine Reihe von interessanten Arbeiten wurde von Eckles und Palmer (749) und besonders von Eckles, Palmer und Swett (750) veröffentlicht. Diese letzten Autoren haben gezeigt, daß die Milch keine konstante Zusammensetzung besitzt, sondern in ihrem Eiweiß- und Fettgehalt bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. In Bezug auf den Fettgehalt der Milch wurden allerdings diese Angaben von Pasch (750a) bestritten. Die Erkenntnis der Schwankungen in dem Eiweißgehalt der Milch haben eine Beziehung zu der heutigen Auffassung der Pellagra, die wir noch unter der Pellagra besprechen werden, da unter diesen Umständen infantile Pellagra recht häufig vorkommen müßte, was nicht der Fall ist. Die Schwankungen in der Milchzusammensetzung erklären ohne weiteres die Resultate von Chick, Hume und Skelton (751), die gefunden haben, daß zum Schutz von Meerschweinchen gegen Skorbut größere Milchmengen nötig sind als es Verfasser gefunden hat. Die Frage der Abstammung der Milchvitamine von der Nahrung ist bereits experimentell behandelt worden. McCollum, Simmonds und Pitz (752) haben dies im allgemeinen für die Vitamine B und A angenommen. Osborne und Mendel (l. c. 326) konnten keinen Unterschied zwischen Sommer- und Wintermilch

im Gehalt an B-Vitamin erkennen. In bezug auf das Vitamin C ließ sich dieser Zusammenhang deutlich erkennen. Hart, Steenbock und Ellis (753) fütterten Kühe mit trockener und vergleichsweise mit frischer Nahrung. Während von der zweiten Milch für den Schutz des Meerschweinchens gegen Skorbut 15—50 ccm täglich nötig waren, waren von der ersten Nahrung 50—75 ccm für denselben Zweck nötig. Diese Angaben wurden von Hess, Unger und Supplee (754) bestätigt und dadurch erweitert, daß sie imstande waren zu zeigen, daß schon eine dreiwöchentliche Fütterung mit trockener und frischer Nahrung solche Unterschiede hervorrufen kann. Bei Milch, der Trockennahrung entstammend, lebten Meerschweinchen im Mittel nur 56 Tage, während sie bei Milch, frischer Nahrung entstammend, über 120 Tage lebten und nach dieser Zeit nur einen milden Skorbut aufwiesen. In der Milchprobe, die mehr C-Vitamin enthielt, wurde auch mehr Kalzium und Phosphor angetroffen und 50% mehr Zitronensäure. Nach Steenbock, Boutwell und Kent (l. c. 594) und nach Drummond und Coward (l. c. 592) gilt dasselbe auch für das A-Vitamin und zwar ruft auch hier schon eine dreiwöchentliche Fütterung diese Veränderungen hervor. Dutcher, Eckles, Dahle, Meád und Schaefer (754a), sowie Hughes, Fitch und Cave (754b) bestätigen die obigen Resultate der Abhängigkeit der Vitamine der Milch von der Nahrung der Kuh.

Der Gehalt der Milch an Vitaminen. Nachdem wir gesehen haben, daß der Vitamingehalt der Milch, je nach der Zusammensetzung des Futters, Schwankungen[1]) unterworfen ist, müssen wir noch hinzusetzen, daß der Vitamingehalt der rohen Milch nicht sehr hoch bemessen ist. Dadurch schon ist es bedingt, daß die Behandlung der Milch, das Aufbewahren usw. die durch den Gehalt an Vitaminen gewährleistete Sicherheitsgrenze sehr leicht gefährden kann. Der Verfasser (l. c. 325) wie auch Osborne und Mendel (l. c. 326) und Gibson und Conception (755) haben gezeigt, daß der Gehalt der Milch an B-Vitamin nicht sehr hoch ist. Daß dies auch für das C-Vitamin der Fall ist, wurde von Chick, Hume und Skelton (756) bewiesen. Was das A-Vitamin anbelangt, so scheinen von diesem Vitamin größere Mengen in der Milch vorhanden zu sein. Doch sind wir über die Beständigkeit auch dieser Substanz noch sehr im unsicheren, indem jede Behandlung — wegen der wahrscheinlichen leichten Oxydierbarkeit dieser Substanz — eine bedeutende Verminderung des Gehaltes der Milch an A-Vitamin bewirken kann.

Durch das oben Gesagte können wir uns vorstellen, daß die Behandlung der Milch bei Kindern, wo sie fast ausschließlich Nahrung ist, eine Avitaminose erzeugen kann. Daß dies beim infantilen Skorbut der Fall ist, wurde von Hess (757) durch Anwendung von pasteurisierter Milch gezeigt. Die Erkrankung entsteht allerdings erst nach ein paar Monaten und ist nur von

[1]) Außerdem hat Moore (754c) die Frage aufgeworfen, ob infektiöse Zustände bei Kühen nicht einen Einfluß auf den Vitamingehalt der Milch ausüben könnten.

milder Natur. Außer dem Erhitzen spielt, wie Hess (758) und Hess und Unger (759) mit Recht hervorheben, das Aufbewahren eine große Rolle bei der Erhaltung der antiskorbutischen Eigenschaften. Miller (760) vertrat ebenfalls die Ansicht, daß sogar rohe Milch nur einen Gehalt an C-Vitamin aufweist, der gerade innerhalb der Sicherheitsgrenze liegt, so daß jede weitere Manipulation mit der Milch gefährlich sein kann.

Einfluß des Erhitzens der Milch auf den Vitamingehalt. Die Studien darüber wurden meistens mit C-Vitamin gemacht. Darüber sind auch die meisten Forscher einig, daß das Erhitzen der Milch Skorbut zur Folge haben kann. Andere Forscher dagegen glaubten, daß die Nährwertverminderung nach dem Erhitzen nicht ausschließlich auf die Vitamine zurückzuführen ist. McCollum und Davis (l. c. 97) behaupteten, daß diese Erscheinung durch eine Schädigung des Kaseins durch Hitze bedingt sei. Diese Erklärung haben wir bereits besprochen und experimentell zurückgewiesen. Daniels und Stuessy (761) haben gezeigt, daß Ratten mit Milch ernährt, die eine Minute gekocht wurde, nicht wachsen können. Die Versuche in dieser Arbeit wurden auch mit Milch, die bei anderen Temperaturen längere oder kürzere Zeit erhitzt worden war, ausgeführt. Diese Autoren haben damals gefunden, daß ein Zusatz von Eiweiß in Form von Kasein oder Eigelb das weitere Wachstum der Ratten erlaubte. In einer neuen Arbeit berichten Daniels und Loughlin (762), daß die Resultate mit Kasein und Eigelb von Daniels-Stuessy einfach auf eine Zufuhr von Ca-Salzen zurückzuführen waren. Diese Autoren fanden, daß, wenn man Milch langsam bei niederen Temperaturen wie bei dem Pasteurisieren erhitzt, sich in dem Gefäß ein kleiner Belag bildet, der Ca-Salze enthält. Wird die Milch kurz aufgekocht oder wird dafür gesorgt, daß der Belag wieder mit der Milch vermischt wird und nicht mehr sedimentiert, dann wachsen die Ratten ebensogut als bei nichterhitzter Milch. Dasselbe Resultat wurde erhalten, wenn man zu der erhitzten Milch lösliche Kalziumsalze wie Kalziumglyzerophosphat zusetzt. Wenn man die Bedeutung der Versuche von Daniels und Loughlin kritisch betrachtet, so geben diese Autoren an, daß die Verminderung des Nährwertes der Milch nach dem Erhitzen nicht auf die Zerstörung des B- und A-Vitamins, sondern auf die Fällung von Ca-Salzen zurückzuführen ist. Obwohl die Zerstörung des C-Vitamins in dieser Arbeit nicht berührt wurde, wollen diese Autoren den Anschein erwecken, daß die Veränderungen der Milch beim Kochen gar nichts mit den Vitaminen zu tun habe. Es ist aber nicht unmöglich, daß wenn diese Autoren ihre Versuche auf Kinder ausdehnen, wie sie in der Arbeit versprochen haben, ihre Resultate verschieden von den an Ratten gewonnenen lauten werden.

Die ersten Versuche über den Einfluß des Erhitzens auf das C-Vitamin wurden von Frölich (763) ausgeführt. Eine Milch, die 10 Minuten auf 98° erhitzt wurde, verlor ihre schützende Kraft gegenüber dem Meerschweinchen-



skorbut, wogegen bei 70° während 30 Minuten pasteurisierte Milch in ihrer Wirkung unsicher war. Während der Verfasser fand, daß 50 ccm Milch den Meerschweinchenskorbut verhindern, fanden Chick, Hume und Skelton (l. c. 751), daß dies nicht zutrifft. Barnes und Hume (764) untersuchten den Einfluß des Erhitzens, Trocknens und schnellen Aufkochens auf den Vitamingehalt der Milch. Trockenmilch (die bei höherer Temperatur schnell getrocknet war) hatte bedeutend an C-Vitamin eingebüßt und kurz aufgekochte Milch war bedeutend besser als Trockenmilch. Die B- und A-Vitamine schienen durch Trocknen nicht an ihrer Wirksamkeit verloren zu haben. Hart, Steenbock und Smith (765) haben ähnliche Resultate mit roher und verdampfter Milch erhalten.

Einfluß des Trocknens und des Eindampfens der Milch. Schon aus einem älteren Bericht an das Local Government Board (766) ersehen wir, daß gegen den Nährwert der Trockenmilch ernste Einwände erhoben wurden. Insbesondere wurde die vor dem Konsum nötige Verdünnung als gefährlich angesehen. Diese wichtige Frage wurde auf amtliche Veranlassung in den Vereinigten Staaten und in England einer Bearbeitung unterzogen. Ein Bericht darüber erschien in den U. S. Public Health Reports (767). Winfield (768) studierte diese Frage an 87 Kindern und 40 Ratten und kam zu dem Ergebnis, daß Trockenmilch vollständig zu sein scheint, aber nur für die ersten Wachstumsperioden. Die Ratten wuchsen nicht mehr, als sie $^2/_3$ ihrer Größe erreicht hatten und an diesem Punkt mußte eine gewöhnliche Mischkost eingeschaltet werden. Naish (769) spricht sich dahin aus, daß bei Anwendung von trockener Magermilch für die Ernährung der Kinder die Gefahr des Skorbuts auch ohne Obstzufuhr nicht besteht, während Pritchard (770) diesen letzten Zusatz empfiehlt. Hess und Unger (l. c. 631) sind der Meinung, daß, nach der Methode von Just-Hatmaker während einiger Sekunden bei 116°, getrocknete Milch ebensogut gegen Skorbut schützt wie frische Milch. In einigen Fällen konnte sogar damit eine Heilung herbeigeführt werden. Hart, Steenbock und Ellis (770 a) haben speziell die verschiedenen industriellen Methoden zum Trocknen der Milch unter Berücksichtigung der Ernährung der Kühe miteinander verglichen, wobei große Unterschiede zur Beobachtung kamen. Im Gegensatz dazu fanden Jephcott und Bacharach (770b), daß Milch nach dem Walzen- und Zerstäubungsprozeß getrocknet keine Unterschiede aufweist und daß auch die Anwendung von Sommer- und Wintermilch ohne Belang ist. Sekine (771) hat mit kondensierter Milch Versuche angestellt und gezeigt, daß junge Mäuse bei dieser Nahrung etwa 100 Tage normal blieben, dann aber an Beriberi und Anämie litten. Durch Zusatz von Eisen und B-Vitamin wurden sie wieder normal. Hume (771 a) hat den Wert der Milch, die die ganze Sahne enthielt und im Vakuum eingedampft war, am Affen geprüft und gefunden, daß die A- und C-Vitamine nicht zerstört werden, wenn man nachher die

Verdünnung wie in der Kuhmilch herstellt. Wird dagegen solche Milch für Säuglinge noch weiter verdünnt, so könnte sich dadurch Vitaminmangel einstellen. Coutts (772) fand, daß Trockenmilch bei der Kinderernährung bessere Resultate als frische Milch liefert. Er glaubt, daß schon dreimonatliche Säuglinge getrocknete Vollmilch vertragen können. Er empfahl auch eine synthetische Milch, in welcher die Sahne durch billigere Pflanzenfette ersetzt wurde, die wahrscheinlich aber arm an A-Vitamin waren. Gerstenberger (773) und seine Mitarbeiter bemühten sich ebenfalls, das Butterfett durch ein billigeres Fett zu ersetzen. Sie gingen von der Magermilch aus, zu welcher Pflanzenfett und Lebertran zugesetzt wurden. 311 Kinder wurden mit dieser Milch ernährt und zeigten keine Symptome von Rachitis, Spasmophilie oder Anämie.

Allgemeine Angaben über den Nährwert der Milch. Die Frage der Verdünnung bei der Anwendung von kondensierter und trockener Milch scheint auch eine praktische Bedeutung zu besitzen. Washburn und Jones (774) haben gezeigt, daß auch der Fettgehalt der Milch große Bedeutung besitzt. An Versuchen mit jungen Ferkeln überzeugten sie sich, daß Magermilch das Wachstum dieser Tiere nicht erlaubte. Milch mit mäßiger Fettmenge (2,5%) schien die besten Resultate zu liefern, während zu viel Fett (5%) rasches Wachstum veranlaßte, wobei die Tiere aber zu fett und apathisch wurden. Eine zu große Verdünnung der Milch hatte eine große Verminderung des Nährwertes zufolge, während eine zu konzentrierte Milch schwache und zu fette Jungen erzeugte, wobei die Knochen nur ²/₃ ihrer normalen Stärke aufwiesen. In der letzten Zeit kommen auch Ansichten vor, die die Ausnahmestellung der Milch in bezug auf Nährwert bestreiten. Freise (l. c. 342) sprach nach Versuchen an Ratten die Meinung aus, daß der Milch entweder ein wichtiger Bestandteil fehlt oder durch Behandlung verloren geht. Er konnte aber sehen, daß sich Tiere bei einer mangelhaften Diät schnell erholten, wenn ein Zusatz von 10% Trockenmilch gemacht wurde; somit besitzt Milch eine vorzügliche ergänzende Wirkung. Dieselbe Wirkung besaß auch Gerstenmalz. Honig, Sirup, andere Zerealien, alkoholischer Extrakt von Gerstenmalz, Karotten, Eigelb, Bohnen, Kasein. Geringere Mengen von Trockenmilch (weniger als 10%) besaßen keine der Trockenmilch vergleichbare Wirkung. Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch Mattill und Conklin (775) an Rattenmaterial. Bei gewöhnlicher Milch wuchsen die Tiere zuerst sehr gut. Später jedoch, besonders bei Weibchen im Alter von 50—100 Tagen, stellte sich ein Wachstumsstillstand ein. Es wurde lange gesucht, an welchem Nahrungsbestandteile es mangeln könnte. Autolysierte und gewöhnliche Hefe, Weizenkeime wurden zugesetzt, wobei nur zeitweise Besserung eintrat. Zusatz von Eisen und Kasein waren auch ohne Erfolg. Dagegen wurden bessere Resultate durch Zusatz von Trockenmilch erhalten, was wohl anzeigt, daß die Verdünnung der verabreichten Nahrungsmittel von

Bedeutung ist. Sogar bei Anwendung von Trockenmilch konnte bewiesen werden, daß Milch in jeder Form nicht die ideale Nahrung für die späteren Lebensstadien darstellt. Hier war wieder eine Verdünnung (55 Teile Trockenmilch mit 40 Teilen Stärke und 5 Teilen Butter) von Nutzen, worauf normales Wachstum und Fortpflanzung eintrat. Verdünnung der Trockenmilch mit Speck gab dasselbe Resultat wie die Verdünnung mit Stärke. Zulage von 1 % Hefe hatte ebenfalls normales Wachstum zur Folge. Aus diesem Grunde stellen sich diese Autoren die Frage, ob durch Zufuhr von Hefe nicht etwas eingeführt wird, was in anderen Kombinationen fehlt und versprechen neue Versuche darüber. In der Tat konnten Hawk, Smith und Bergeim (775a) die ergänzende Wirkung der Hefe bei Milchnahrung bestätigen und die gleichen Befunde wurden von Mattill (l. c. 356a) bei Mäusen erhoben.

Aus allem in diesem Kapitel Gesagten ist es klar, daß wir über den Nährwert der Milch noch nicht vollständig unterrichtet sind und daß dieses Nahrungsmittel wahrscheinlich noch manche Rätsel für uns birgt.

Fleisch.

Das Fleisch als ein Bestandteil der Nahrung ist von dreifacher Bedeutung, erstens als wichtige Eiweißquelle, zweitens als Quelle der Vitamine, wenn es als ausschließliche Nahrung genossen wird und drittens als ein Vitaminsparer. Diese letzte Eigenschaft werden wir noch später besonders besprechen. Nach unserer eigenen Erfahrung kennen wir keine einzige Nahrung, die so wenig Vitaminzulage erfordert als animale Eiweißkost und besonders Fleischkost.

Wenn wir in diesem Kapitel von Fleisch sprechen, so meinen wir damit das Muskelgewebe allein, denn drüsige Organe wie Leber, Niere usw. zeichnen sich durch einen besonderen Reichtum an Vitaminen aus. Das B-Vitamin im Fleisch wurde zuerst von Cooper (l. c. 535) nachgewiesen. Osborne und Mendel (776) untersuchten den Wert des getrockneten Fleisches in dieser Beziehung und fanden es nicht besonders reich daran; durch Extraktion mit Wasser sank der Gehalt an B-Vitamin noch bedeutend. Trockenfleisch enthält nach Osborne und Mendel (777) genug A-Vitamin, Schweinehirn und -herz genug von beiden Vitaminen. Cole (778) berichtete ebenfalls, daß Fleischpulver noch eine genügende Menge des A- und B-Vitamins enthält.

Was den Gehalt des Fleisches an C-Vitamin anbelangt, so scheinen die praktische Erfahrung und Laboratoriumsergebnisse nicht parallel zu gehen. Doch bestehen wahrscheinlich die Widersprüche nur scheinbar, da die Praxis gezeigt hat, daß frisches Fleisch geringe Mengen C-Vitamin enthält. Dies ergibt sich ohne weiteres aus dem Bericht von Nansen (779) über seine Polarfahrt, wie auch aus dem Bericht von Stefánsson (780). Dieser Autor gab an, daß auf seiner Expedition Skorbutfälle durch Zufuhr von

frischem rohem Fleisch geheilt wurden. Wir wissen aber schon, daß dazu nach den Angaben von Curran (781) 2—4 Pfund von rohem Fleisch nötig sind, da dieser Autor Skorbutfälle nach täglichem Konsum von 500 g gekochtem Fleisch sah. Willcox (782) gibt an, daß in der englischen Armee in Mesopotamien Skorbut dadurch entstand, daß indische Truppen den Genuß von Fleisch verweigerten. Er ist entschieden der Meinung, daß Fleisch als ein Antiskorbutikum funktionieren kann. Pitz (l. c. 365) fand in seinen Skorbutstudien an Meerschweinchen, daß eine Besserung im Eiweißanteil der Nahrung das Leben der Tiere deutlich verlängerte, was vielleicht als eine vitaminsparende Wirkung des Eiweißes betrachtet werden konnte. Dutcher, Pierson und Biester (783) fanden, daß Meerschweinchen sogar durch Zufuhr von frischen Fleischsäften vor Skorbut nicht geschützt werden können. Dasselbe wurde von Givens und McClugage (784) für entwässertes Fleisch gefunden. Diesen Resultaten kann entgegengehalten werden, daß das Meerschweinchen größere Bedürfnisse an C-Vitamin besitzt als der Mensch. Daß die Bedürfnisse an diesem Vitamin bei verschiedenen Tieren variieren können, wurde schon von Harden und Zilva (l. c. 455) hervorgehoben.

Parsons (l. c. 191 a) konnte dagegen zeigen, daß manche Organe, besonders Leber, aber auch Milz und Niere über relativ große Mengen C-Vitamin verfügen, so groß, daß schon 10 g Schweineleber per diem Meerschweinchen vollständig vor Skorbut schützt. Durch Bereitung von Extrakten, die statt der Säfte oder Organe selbst verfüttert wurden, war die Verfasserin imstande größere Mengen Extraktivstoffe aus den Muskeln zu verabreichen, wobei gezeigt worden ist, daß ein Extrakt aus 55—95 g Muskel genügt, um Meerschweinchen vor Skorbut zu schützen. Fischmuskel dagegen besaß auch in diesem Falle keine Wirkung.

Vitamingehalt der gebräuchlichsten Nahrungs- und Genußmittel.

Diese Zusammenstellung, die, wie wir uns bewußt sind, nicht vollständig sein kann, gibt dem Leser eine Vorstellung von der Zahl von Versuchen, die ausgeführt worden sind um uns die bis jetzt bekannten Tatsachen zu beweisen. Wir haben nicht versucht, die Vitaminwerte zahlenmäßig auszudrücken, da wir glauben, daß dazu die Forschung noch nicht genug Anhaltspunkte besitzt. In der Tabelle bedeutet ein Kreuz, daß das betreffende Vitamin nur in Spuren vorhanden ist, beim Eiweiß hingegen, daß es nicht ausreichend ist. Aus der Tabelle ersehen wir ohne weiteres, daß die Ausgangsmaterialien, die sehr vitaminreich sind, auch ein Eiweiß von hohem biologischen Wert enthalten.

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Zerealien, Mehle, Gräser.								
Hafer	++	McCollum-Simmonds-Pitz (372)	+	Dieselben (372)	—	—	+	McCollum-Simmonds-Pitz (372)
			0	McCollum-Davis (785)				
Hafermehl	+	Oseki (685)	—	—	—	—	—	—
Roggen	—	—	0	McCollum-Davis (785)	—	—	++	Abderhalden (789)
Roggenbrot	++	Oseki (685)	—	—	—	—	++	Oseki (685)
Gerste	++	Steenbock-Kent-Gross (702)	0	Steenbock-Kent-Gross (702)	—	—	++	Steenbock-Kent-Gross (702)
		Saneyoshi (700)						
Gerstenmehl	0	Oseki (685)	—	—	—	—	—	—
Gerste gekeimt	—	—	—	—	++	Weill-Mouriquand (694)	—	—
Weizenganzkorn	—	—	—	—	—	—	++	Hindhede (791)
Weizenkleie	++	Sullivan-Voegtlin (506)	—	—	—	—	—	—
Weizenkeime	+++	Chick-Hume (689)	—	—	—	—	—	—
	+++	McCollum-Simmonds-Pitz (703)	0	McCollum-Simmonds-Pitz (702)	0	Hess (792)	++	McCollum-Simmonds-Pitz (703)
		Osborne-Mendel (704)						
Weizenbrot	0	Oseki (685)	—	—	—	—	++	Sherman (793)
Weizenmehl	—	—	—	—	—	—	++	Baglioni (720)
Weizenendosperm	+	Funk-Dubin (493)	—	—	—	—	—	—
	+	Osborne-Mendel (704)						
	+	Chick-Hume (689)						
Kommißbrot	++	Oseki (685)	—	—	—	—	—	—

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Reisganzkorn	++	—	—	—	—	—	++	Suzuki (823)
Reis poliert	0	—	0?	—	—	—	+	Suzuki (823)
Reis poliert autoklav.	0	—	—	—	—	—	—	—
Reis gedämpft	++	—	—	—	—	—	—	—
Maisganzkorn	+++	McCollum-Simmonds Pitz (728)	+	McCollum-Simmonds-Pitz (728)	—	—	—	—
Maiskeim	++++	Chick-Hume (689)	—	—	—	—	—	—
Maisendosperm	+	Chick-Hume (689)	—	—	—	—	—	—
Maisfutter	—	—	++	McCollum-Davis (785)	—	—	—	—
Maisglutenfutter	+	Johns-Finks-Paul (722)	—	—	—	—	—	—
Mais gelber	+++	Johns-Finks-Paul (722)	++	Steenbock-Boutwell (588)	—	—	—	—
Mais gelber, autoklav.	—	—	++	Steenbock-Boutwell (598)	—	—	—	—
Mais weißer	—	—	0	Steenbock-Boutwell (588)	—	—	—	—
Maismehl	+	Oseki (685)	—	—	—	—	+	Baglioni (720)
Maisöl	—	—	++	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Mellinskinderfutter	+?	Wheeler-Biester (786)	—	—	—	—	0	Wheeler-Biester (786—787)
Eskayskinderfutter	+?	Wheeler-Biester (787)	—	—	—	—	0	Wheeler-Biester (786—787)
Buchweizen ungeschält	+	Auer (789)	—	—	—	—	—	—
Buchweizen geschält	0	Auer (789)	—	—	—	—	—	—
Kleber getrocknet	++	Osborne-Mendel (788)	+++	Osborne-Mendel (788)	—	—	—	—
Kleberätherextrakt	—	—	++	Osborne-Mendel (584)	—	—	—	—

Alfalfa getrocknet	++	Osborne-Mendel (789)	+++	Osborne-Mendel (789)	—	—	—	—
Alfalfaalkoholextr.	—	—	++	Steenbock-Boutwell (586)	—	—	—	—
Alfalfabenzolextr.	—	—	++	Steenbock-Boutwell (586)	—	—	—	—
Alfalfa autoklav.	—	—	+	Steenbock-Boutwell (598)	—	—	—	—
Timothy	++	Osborne-Mendel (788)	+++	Osborne-Mendel (788)	—	—	—	—
Leguminosen.								
Soya-Bohnen	+++	Osborne-Mendel (794)	?	Osborne-Mendel (794)	—	—	++	Osborne-Mendel (794)
		Daniels-Nichols (795)	+	Daniels-Nichols (795)			+	Abderhalden (789)
							++	Holmes (803)
							++	Daniels-Nichols (795)
Soya-Bohnenmehl	—	—	—	—	0	Cohen-Mendel (374)	—	—
Soya-Bohnenfutter	—	—	+	Osborne-Mendel (796)	—	—	—	—
Erdnüsse (Peanuts)	++	Mackenzie-Wallis (797)	—	—	—	—	++	Mackenzie-Wallis (797)
	++	Daniels-Loughlin (798)	+	Daniels-Loughlin (798)			++	Daniels-Loughlin (798)
	++	Greig (799)	+?	Coward-Drummond (605)			++	Johns (804)
Erdnüsse gedämpft	—	—	—	—	—	—	++	Holmes (803)
Erdnußöl	—	—	+	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Erbsen	+++	Sullivan-Voegtlin (506)	—	—	—	—	+	McCollum Simmonds-Parsons (805)
Erbsenmehl	+	Oseki (685)	—	—	—	—	—	—
Erbsenpüree	++	Hulshoff-Pol (670)	—	—	—	—	—	—
Erbsen alte	0	Hulshoff-Pol (670)	—	—	—	—	—	—
Erbsen gekeimt	—	—	—	—	++	Chick-Delf (698)	—	—

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Bohnen alte	0	Hulshoff Pol (670)	—	—	—	—	—	—
Bohnen gekeimt	—	—	—	—	++	Wiltshire (806)	—	—
Bohnenmehl	+	Oseki (685)	—	—	—	—	—	—
Bohnen autoklav.	++	Daniels-McClurg (654)	—	—	—	—	—	—
Pferdebohnen	—	—	—	—	—	—	+	Abderhalden (789)
Lupinenbohnen	—	—	—	—	—	—	+	Abderhalden (789)
Linsen	++	Cooper (643)	—	—	—	—	—	—
Linsen gekeimt	—	—	—	—	++	Chick-Delf (693)	—	—
Runner bean pods (Bohnenhülsen)	—	—	—	—	+++	Campbell-Chick (669)	—	—
Runner autoklav.	—	—	—	—	+	Campbell-Chick (669)	—	—
Hirse	—	—	Spur	Auer (739)	—	—	—	—
Weiße Bohnen	+	McCollum-Simmonds-Pitz (800)	+	McCollum-Simmonds-Pitz (800)	—	—	+	McCollum-Simmonds-Pitz (800)
				Samen.				
Baumwollensamenöl	++	Richardson-Green (801)	++	Richardson-Green (801)	—	—	++	Richardson-Green (801)
Baumwollensamenfutter	+?	Richardson-Green (802)	+?	Richardson-Green (802)	—	—	0	Richardson-Green (802)
							0	Wells-Ewing (807)
							++	Osborne Mendel (808)
Baumwollensamenöl	—	—	+	Drummond-Coward (592)	—		—	—
			+	Daniels-Loughlin (87)				
Baumwollensamenöl reduziert	—	—	0	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—

Sesamöl	—	—	0	Schabad-Sorochowetz (38)	—	—	—	—
			+	Drummond-Coward (592)				
Leinsamenöl	—	—	+	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Leinsamenöl reduziert .	—	—	0	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Vegetabilien.								
Weißkohl roh	+	Steenbock-Gross (809)	+	Steenbock-Gross (809)	+++	Givens-Cohen (663)	—	—
Weißkohl langsam getr.	++	Shorten-Ray (665)	—	—	0	Givens-Cohen (663)	—	—
					0	Delf-Tozer (649)		
Weißkohl schnell getr.	++	Osborne-Mendel (788)	++	Osborne-Mendel (788)	+	Givens-Cohen (663)	—	—
						Shorten-Ray (665)		
					+	Cohen-Mendel (374)		
Weißkohl gekocht . .	++	Daniels-McClurg (654)	—	—	+	Delf (651)	—	—
Weißkohlsaft erhitzt .	—	—	—	—	0	Delf (651)	—	—
Weißkohl getr. aufbewahrt	—	—	—	—	0?	Delf-Skelton (671)	—	—
Weißkohl speziell getr.	—	—	—	—	++	Holst-Frölich (663 b)	—	—
„ Konserven .	++	Daniels-McClurg (654)	—	—	+	Campbell Chick (669)	—	—
Kartoffel roh	—	—	—	—	+++	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffel gekocht . . .	++	Steenbock-Gross (810)	+?	Steenbock-Gross (810)	++	Givens-McClugage (657)	+	McCollum-Simmonds-Parsons (736)
	++	Osborne-Mendel (737)	+	Osborne-Mendel (600)			+++	Hindhede (732)
			+?	McCollum-Simmonds Parsons (736)				

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Kartoffelsaft roh	—	—	—	—	+++	Chick-Hume-Skelton (756)	—	—
Kartoffelflocken	0	Auer (739)	—	—	—	—	—	—
Kartoffel getrocknet	—	—	—	—	+	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffelschalen	++	Osborne-Mendel (737)	—	—	0	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffel gebacken	—	—	—	—	++	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffel gedämpft	—	—	—	—	+	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffel langsam getr.	—	—	—	—	0	Givens-McClugage (657)	—	—
Kartoffel schnell getr.	—	—	—	—	+	Givens-McClugage (657)	—	—
Rüben weiße	++	Osborne-Mendel (811)	—	—	—	—	—	—
Rübensaft (swede)	—	—	—	—	++++	Chick-Rhodes (812)	—	—
Rübensaft gekocht	—	—	—	—	++	Delf (651)	—	—
Runkelrüben	++	Osborne-Mendel (811)	—	—	0	Chick-Rhodes (812)	—	—
Zuckerrüben	0	Steenbock-Gross (809)	+?	Steenbock-Gross (809)	—	—	—	—
Karotten neu getr.	+	Steenbock-Gross (809)	+	Steenbock-Gross (809)	+++	Hess-Unger (631)	—	—
Karotten alt getr.	—	—	—	—	++	Hess-Unger (631)	—	—
Karotten sonnengetr.	++	Shorten-Ray (665)	—	—	++	Shorten-Ray (665)	—	—
Karotten getrocknet aufbewahrt	—	—	—	—	++	Hess-Unger (631)	—	—
Karottensaft	—	—	—	—	++	Chick-Rhodes (812)	—	—

Karotten-Alkoholextr.	++	Sugiura (501)	—	—	—	—	—	—
Karotten-Ätherextr.	—	—	++	Zilva (585)	—	—	—	—
Tomaten roh	++	Osborne-Mendel (811)	++	Osborne-Mendel (600)	+++	Givens-McClugage (652, 664)	—	—
Tomaten erhitzt	—	—	—	—	++	Givens-McClugage (652, 664)	—	—
Tomaten getrocknet	—	—	—	—	++	Givens McClugage (652, 664)	—	—
Tomatenkonserven	—	—	—	—	+	Givens-McClugage (652, 664)	—	—
					++	Hess-Unger (668)		
Zwiebel roh	++	Osborne-Mendel (811)	—	—	—	—	—	—
Zwiebel sonnengetr.	++	Shorten-Ray (665)	—	—	++	Shorten-Ray (655)	—	—
Zwiebelextrakt	0	Chamberlain-Vedder-Williams (64)	—	—	—	—	—	—
Rutabaga (englisch)	++	Steenbock-Gross (810)	+ ?	Steenbock-Gross (810)	—	—	—	—
Dasheen (englisch)	++	Steenbock-Gross (810)	+ ?	Steenbock-Gross (810)	—	—	—	—
Mangelwurzel	+	Steenbock-Gross (810)	+ ?	Steenbock-Gross (810)	+	McLean (817)	—	—
Pastinake	++	Steenbock-Gross (810)	+ ?	Steenbock-Gross (810)	—	—	—	—
Spinat getrocknet	++	Osborne-Mendel (789)	+++	Osborne-Mendel (789)	—	—	—	—
Spinat sonnengetr.	0	Shorten Ray (665)	—	—	0	Shorten-Ray (665)	—	—
Spinat-Ätherextrakt	—	—	++	Osborne-Mendel (584)	—	—	—	—
Pataten	+	Steenbock-Gross (810)	++	Steenbock-Gross (810)	—	—	—	—
Salat	+ ?	Steenbock-Gross (809)	+	Steenbock-Gross (809)	—	—	—	—
Chard (englisch)	+	Steenbock-Gross (809)	+	Steenbock-Gross (809)	—	—	—	—

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Chard autoklav.	—	—	+	Steenbock-Boutwell (598)	—	—	—	—
Rhabarber	—	—	—	—	++	Pierson-Dutcher (1121)	—	—
Früchte.								
Apfelsinensaft	++	Osborne-Mendel (92)	?	Osborne-Mendel (92)	++++	Delf (651)	—	—
Apfelsinensaft gekocht	—	—	—	—	+++	Delf (651)	—	—
Apfelsinensaft autoklav.	—	—	—	—	++	Delf (651)	—	—
Apfelsinensaft getrockn.	++	Osborne-Mendel (92)	—	—	—	—	—	—
Apfelsinensaft alter	—	—	—	—	+	Hess-Unger (672)	—	—
Apfelsinenschalen	++	Osborne-Mendel (92)	—	—	++	Hess-Unger (637)	—	—
Limonen frisch	—	—	—	—	+	Chick-Hume-Skelton (818)	—	—
Limonen konserv.	—	—	—	—	0	Chick-Hume-Skelton (818)	—	—
Zitronen	++	Osborne-Mendel (92)	—	—	++++	Chick-Hume-Skelton (818)	—	—
Grapefruit	++	Osborne-Mendel (92)	—	—	—	—	—	—
Traubensaft (Handels)	?	Osborne-Mendel (92)	—	—	+	Chick-Rhodes (812)	—	—
Zwetschgen	++	Osborne-Mendel (92	—	—	+	Hess (819)	—	—
Apfel	+	Osborne-Mendel (92)	—	—	+	Givens-McClugage (819 a)	—	—
Birnen	+	Osborne-Mendel (92)	—	—	—	—	—	—
Bananen	+	Sugiura-Benedict (108)	+	Sugiura-Benedict (108)	+	Lewis (820)	0	Sugiura-Benedict (108)
Tamarind (Indische Früchte)	—	—	—	—	+	Chick-Hume-Skelton (821)	—	—
Cocum (Indische Früchte)	—	—	—	—	+	Chick-Hume-Skelton (821)	—	—
Mango (amchur) (Indische Früchte)	—	—	—	—	+	Chick-Hume-Skelton (821)	—	—

Nüsse.

Kokosnußpreßkuchen	++	Johns-Finks-Paul (813)	+	Johns-Finks-Paul (813)	—	—	++	Johns-Finks-Paul (813)
							+++	Jansen (822)
Kokosnußöl	—	—	+?	Jansen (814)	—	—	—	—
Kokosnußmargarine	—	—	?	Pickard (815)	—	—	—	—
Brasilianische Nuß	++	Cajori (816)	+?	Coward-Drummond (605)	—	—	—	—
Barcelona-Nuß	++	Cajori (816)	+?	Coward-Drummond (605)	—	—	—	—
Englische Walnuß	++	Cajori (816)	+?	Coward-Drummond (605)	—	—	++	Cajori (816)
Schwarze Walnuß	++	Cajori (816)	—	—	—	—	—	—
Mandeln	++	Cajori (816)	+?	Coward-Drummond (605)	—	—	++	Cajori (816
Mandelöl	—	—	0	Osborne-Mendel (570)	—	—	—	—
Butternuß	—	—	+?	Coward-Drummond (605)	—	—	—	—
Kastanie	++	Cajori (816)	—	—	—	—	—	—
Pecannuß	++	Cajori (816)	—	—	—	—	—	—
Pine nut	++	Cajori (816)	—	—	—	—	++	Cajori (816)
Filbert nut	++	Cajori (816)	—	—	—	—	++	Cajori (816)

Verschiedenes.

Malz	++	van der Wielen (823)	—	—	++	McClendon-Cole (828)	—	—
Malzsuppe	—	—	—	—	+	Gerstenberger (829)	—	—
Bier	0	Harden-Zilva (824)	—	—	0	Harden-Zilva (824)	—	—
Palmöl	—	—	++	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Olivenöl	—	—	0	Schabad-Sorochowetz (38)	—	—	—	—
			+	Drummond-Coward (592)	—			

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Blumennektar	+?	Dutcher (825)	—	—	—	—	—	—
Pollen	++	Dutcher (825)	—	—	—	—	—	—
Kaffeebohnen geröstet .	+	Mattei (697)	—	—	—	—	—	—
Hefe (Bier)	++++	Schaumann (2)	?	Osborne-Mendel (600)	0	Hess (792)	+++	Funk (325) Osborne-Mendel (338)
Hefe erhitzt	+++	Karr (404)	—	—	—	—	—	—
Hefe autoklav. . . .	++	Karr (404)	—	—	—	—	—	—
Hefe-Bäckerei	+	Karr (404)	—	—	—	—	—	—
Tierische Produkte.								
Milch roh	+	Chick-Hume (826)	—	—	+	Chick-Hume (756)	++++	Osborne-Mendel (72)
	+	Osborne-Mendel (326)	—					
Milch mager	—	—	—	—	+	Barnes-Hume (764)	—	—
Milch mager, getrocknet	—	—	+	Coutts (772)	+	Hess-Unger (631) Winfield (768)	—	—
Milch aufbewahrte . .	—	—	—	—	Spur	Hess-Unger (758)	—	—
Milch kurz aufgekochte	—	—	—	—	+	Barnes-Hume (764)	—	—
Milch pasteurisierte . .	—	—	—	—	Verlust	Hess (757)	—	—
Milch kondensierte . .	?	Sekine (771)	—	—	+	Hart Steenbock-Smith (765)	—	—
Milch sterilisierte . .	?	Gibson-Conception (755)	—	—	—	—	—	—
Milch Sommer- . . .	—	—	—	—	++	Barnes-Hume (764)	—	—
Milch Winter-	—	—	—	—	+	Barnes-Hume (764)	—	—
Milch eiweißfreie . . .	++	Osborne-Mendel (72)	—	—	—	—	—	—
Handelskasein	Spur	Funk-Macallum (86)	Spur	Drummond (604)	—	—	++++	Osborne-Mendel (72)
Butter	0	Funk-Macallum (86)	+++	McCollum-Davis (75)	—	—	—	—
Butteröl	—	—	++++	Osborne-Mendel (77)	—	—	—	—

Laktose	+	Drummond (818)	—	—	0	Cohen-Mendel (874)	—	—
Käse	0	Cooper (643)	—	—	—	—	—	—
Horlicks Malzmilch . .	—	—	—	—	—	—	++	Wheeler-Biester (786)
Nestles Kindermehl . .	—	—	—	—	—	—	++	Wheeler-Biester (786)
Eipulver (ganz) . . .	—	—	—	—	—	—	+++	Baglioni (720)
Ei gekocht	—	—	—	—	0	Hess-Unger (375)	—	—
Eigelb	++	Cooper (643)	++	Osborne-Mendel (830)	—	—	—	—
	++	Steenbock (507)						
Fleisch mager (roh) . .	—	—	—	—	0	Dutcher-Pierson-Biester (783)	++++	Weill-Mouriquand (892)
					+	Parsons (191 a)		
Fleisch mager (gekocht)	—	—	—	—	+	Willcox (782)	—	—
Fleisch gefroren . . .	—	—	—	—	—	—	++++	Weill-Mouriquand (892)
Fleisch getrocknet . .	+?	Osborne-Mendel (776)	—	—	0	Givens-McClugage (784)	—	—
Fleisch gepulvert . . .	++	Cole (778)	—	—	—	—	++	Cole (778)
Fleisch gesalzen . . .	—	—	—	—	—	—	++++	Weill-Mouriquand (892)
Fleisch sterilisiert . .	+	Weill-Mouriquand-Michel (492)	—	—	—	—	—	—
Fleischkonserven . . .	0	Weill-Mouriquand-Michel (492)	—	—	—	—	+++	Suzuki & alt. (836)
Fleischsaft	—	—	—	—	0	Dutcher-Pierson-Biester (783)	—	—
Leber (Ochs)	+++	Sullivan-Voegtlin (506)	—	—	+	Parsons (191 a)	—	—
		Cooper (643)						
Myokardium	+++	Cooper (643)	—	—	—	—	—	—
Gestreifte Muskeln . .	++	Cooper (643)	—	—	—	—	—	—
	+	Osborne-Mendel (777)						
Schweineherz	++	Osborne-Mendel (777)	++	Osborne-Mendel (777)	—	—	—	—

Produkt	B-Vitamin	Literatur	A-Vitamin	Literatur	C-Vitamin	Literatur	Eiweiß	Literatur
Schweineniere	++	Osborne-Mendel (777)	++	Osborne-Mendel (777)	—	—	—	—
Schweineleber	++	Osborne-Mendel (777)	++	Osborne-Mendel (777)	—	—	—	—
Rückenmark	++	Voegtlin-Towles (505)	—	—	—	—	—	—
Rückenmark hydrolysiert	+++	Voegtlin-Towles (505)	—	—	—	—	—	—
Schweinehirn	+++	Osborne-Mendel (777)	—	—	—	—	—	—
Schafpankreas	++	Eddy (831)	—	—	—	—	—	—
Endokrine Drüsen	+++	Swoboda (690)	0	Emmett-Luros (833)	—	—	—	—
Schweinefett	0	Sullivan-Voegtlin (536)	+	Daniels-Loughlin (87)	—	—	—	—
			0	Drummond Coward (592)				
Pferdefett	—	—	++	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Hundefett	—	—	++	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Schaffett	—	—	++	Drummond-Coward (592)	—	—	—	—
Oleomargarin	—	—	+	Halliburton-Drummond (834)	—	—	—	—
Ochsenfett	—	—	+	Osborne-Mendel (830)	—	—	—	—
Ochsenfettöl	—	—	++	Osborne-Mendel (830)	—	—	—	—
Walfisch	+	Drummond (835)	—	—	—	—	++++	Drummond (835)
Fisch	—	—	—	—	0	Parsons (191 a)	—	—

Walfischöl	—	—	+++	Drummond (582)	—	—	—	—
Walfischöl reduziert	—	—	0	Drummond (582)	—	—	—	—
Walfischöl oxydiert	—	—	+++	Drummond (582)	—	—	—	—
Kabliau	+	Drummond (835)	++	Drummond (835)	—	—	++++	Drummond (835)
Kabliau-Testikeln	—	—	++	McCollum-Davis (837)	—	—	—	—
Kabliaulebertran	—	—	++++	Osborne-Mendel (570)	0	Cohen-Mendel (874) Hess-Unger (375)	—	—
Hering	+?	Drummond (835)	++	Drummond (835)	—	—	++++	Drummond (835)
Sardinen	0	Weill-Mouriquand (392)	—	—	—	—	—	—
Lachskonserven	—	—	—	—	—	—	++++	Drummond (835)
Haifischleber	—	—	+++	Sekine (832)	—	—	—	—
Thunfischmuskeln	—	—	+++	Sekine (832)	—	—	—	—
Thunfischleber	—	—	+++	Sekine (832)	—	—	—	—
Shya-chi-no (jap. Fisch)	—	—	+++	Sekine (832)	—	—	—	—

Verschiedene tierische Produkte.

Honig	?	Dutcher (835)	—	—	0	Faber (827)	—	—
Erepton	—	—	—	—	—	—	+++	Suzuki & alt. (323)
Aminosäurengemisch	—	—	—	—	—	—	0	Suzuki & alt. (323)

Dritter Teil.

Die menschlichen Avitaminosen.

Die menschlichen Avitaminosen sowie Zustände, bei welchen die Vitamine eine Rolle spielen.

Die erste Periode der Vitaminforschung, die wir in die Jahre von 1910 bis 1920 verlegen wollen, diente als Lehrzeit. Die Vitaminhypothese, die jetzt nicht mehr als Hypothese aufgefaßt werden kann, hat diese Probejahre überstanden und wird in einer mehr oder weniger modifizierten Form, aller Wahrscheinlichkeit nach, fortbestehen. Die Periode der Begeisterung, in welcher alle möglichen pathologischen Zustände als Avitaminosen aufgefaßt wurden, ist vorüber und wir wollen bei den folgenden Besprechungen recht objektiv sein. Beim Studium der bekannten oder auch vermuteten Avitaminosen stoßen wir auf die ernste Schwierigkeit, daß die meisten Ärzte zwei Lagern angehören. Die einen sind Verfechter der Vitamine, die anderen dagegen wollen von den Vitaminen nichts wissen. Der dadurch entstandene Zustand ist nicht gerade dazu behilflich eine rasche Lösung der uns hier interessierenden Fragen herbeizuführen. Besitzt man eine vorgefaßte Meinung, so sieht man alle Tatsachen in einem Lichte, das sich diesen Meinungen am besten anpaßt. Wir finden auch wenig Zusammenarbeit zwischen dem Experimentalforscher und dem Kliniker. Dies wäre um so wünschenswerter, weil die meisten Experimentalforscher über wenig klinische Erfahrung verfügen, während dem nur klinisch tätigen Arzt öfters eine breite, wissenschaftliche Kenntnis der Ernährungsvorgänge fehlt.

Oft lesen wir in klinischen Arbeiten bei der Besprechung einer möglichen Avitaminose, daß Diätwechsel und Vitamintherapie eingeleitet wurden ohne Erfolge erzielt zu haben. Die ganze Sachlage wird mit ein paar Worten abgefertigt und es wird oft versäumt, Einzelheiten der manchmal wichtigen Beobachtungen mitzuteilen. Bei rein wissenschaftlichen Arbeiten, sei es auf dem Gebiete der physiologischen Chemie, Physiologie oder Pharmakologie, ist es üblich, Resultate zu beweisen. Es interessieren uns die tatsächlichen Befunde und Experimentaldaten der Arbeiten mehr als die daraus gezogenen Schlüsse. In den klinischen Arbeiten über Avitaminosen sehen wir als Schlußfolgerungen der betreffenden Autoren oft nur persönliche Eindrücke ohne die nähere Angabe von Daten, auf deren Grundlage vielleicht noch eine andere Auffassung möglich wäre. Im Interesse des Fortschritts wäre es sehr erwünscht, wenn

in den klinischen Arbeiten aus unserem Gebiete eine exakte Schilderung der vorhergehenden Diät der Patienten, sowie eine genaue Beschreibung der angewandten Vitamintherapie zu finden wäre. In dieser Weise wäre Gelegenheit geboten, sich in jedem einzelnen Falle ein selbständiges Urteil über die mitgeteilten Fälle zu bilden, was jetzt oft gänzlich unmöglich ist. Seit der ersten Auflage unseres Buches sind aus den oben angegebenen Gründen, trotz vieler Publikationen, keine großen Fortschritte gemacht worden. Die damals als Avitaminosen aufgefaßten krankhaften Zustände werden auch heute als solche betrachtet, während die vermuteten Avitaminosen auch heute nur Vermutungen geblieben sind. Der Verfasser, als Vertreter der Vitaminrichtung, möchte alle diese Zustände als Avitaminosen bewiesen sehen, doch andererseits wäre es wünschenswert, das, was nicht in diesen Komplex hinein gehört, so schnell als möglich ausgeschlossen würde.

Auch in bezug auf die sicheren Avitaminosen sind wir uns wohl bewußt, daß immer noch eine Minorität bestehen bleibt, die eine von uns abweichende Meinung besitzt. Während wir in der ersten Auflage alle diese divergenten Ansichten mitteilen wollten, glauben wir aus Übersichtlichkeitsgründen jetzt darauf verzichten zu müssen. Damit soll aber nicht gemeint sein, daß wir die Gegner der Vitaminlehre ignorieren wollen. Dies Werk soll aber die Vitamine behandeln und wir wollen diesen Weg nicht verlassen.

Das oben Gesagte gilt noch viel mehr von der Besprechung der pathologischen Zustände, die keine Avitaminosen im engeren Sinne sind, bei welchen aber die Ab- oder Anwesenheit von Vitaminen eine Rolle spielen könnte. Die Aufnahme dieser Zustände in unser Werk soll durchaus nicht beweisen, daß der Verfasser schon jetzt fest daran glaubt, daß diese Zustände in eine dauernde Beziehung mit den Vitaminen gebracht werden können. Es ist möglich, daß manche von den hier zu besprechenden Krankheiten in Zukunft eine von der unseren abweichende Erklärung erhalten werden. Unsere Darstellung bildet nur die möglichen Ausblicke der zukünftigen Vitaminlehre und schließt eine andere Lösung dieser Probleme nicht aus.

Nun wird uns der Leser fragen, warum nicht schon jetzt eine Antwort auf die oben skizzierten Probleme möglich ist. Warum können wir nicht sagen, ob der betreffende Zustand ätiologisch mit den Vitaminen in Zusammenhang gebracht werden kann oder nicht. Außer der Tatsache, daß die Vitamine zum Leben unbedingt nötig sind, wissen wir kaum etwas über die physiologische Bedeutung dieser Substanzen, wie wir aus den vorhergehenden Kapiteln bereits ersehen haben. Als Folgen des Vitaminmangels sehen wir die mannigfaltigsten pathologischen Zustände entstehen. Wir sehen Zeichen einer allgemeinen verminderten Assimilationsfähigkeit, negative Bilanzen mancher wichtiger anorganischer und organischer Bestandteile, verminderte Resistenz gegen Infektionen. Außerdem sehen wir Veränderungen in den meisten

Organen, in den Drüsen der inneren und äußeren Sekretion, trophische Veränderungen in der Haut. Wie alle diese Zustände mit dem Fehlen der Vitamine in Beziehung gebracht werden können, ist uns zur Zeit total unbekannt. Die obige Liste der Symptome ist so groß, daß wir daraus Beziehungen zu allen möglichen Krankheitszuständen konstruieren könnten. Wenn wir noch hinzufügen, daß die Möglichkeit besteht, daß noch neue Vitamine zum Vorschein kommen könnten, so ersehen wir daraus die Mannigfaltigkeit der möglichen Vitaminausblicke.

Die Forschung der Avitaminosen wird noch dadurch erschwert, daß die diesen Zuständen charakteristischen Symptome auch außer auf den Vitaminmangel auf davon total verschiedene Ursachen zurückgeführt werden können. So sehen wir Ödeme entstehen, die äußerlich dem Hungerödem gleichen, aber nicht diätetischen, sondern infektiösen Ursprungs sind. Wir beobachten beriberiähnliche Symptome, die nicht durch das Fehlen des B-Vitamins, sondern durch Toxine und Gifte bedingt sind; dasselbe gilt auch von vielen trophischen Erscheinungen. Durch diese Komplikationen wird die Literatur der Avitaminosen sehr unklar, denn es kommt oft vor, daß einer der eben geschilderten Fälle echten Avitaminosen gegenüber gestellt wird, indem behauptet wird, daß alle analogen Fälle nichts mit den Avitaminosen zu tun hätten. Aus diesem Grunde muß man mit der Beurteilung von sporadischen und isolierten Fällen sehr vorsichtig sein, es kann sich leicht um einen Irrtum in der Diagnose handeln. Treten aber solche Fälle in Massen auf (was in praxi meistens der Fall ist), dann kann kaum ein diagnostischer Fehler zustande kommen.

Die Vitamine sind in den letzten Jahren mit der orthopädischen Chirurgie, gewissen Augenleiden wie Hemeralopie, Keratomalazie, mit manchen Infektionen wie Tuberkulose, Pneumonie, Lepra, manchen Stoffwechselkrankheiten, wie Arthritis, Diabetes (auch Krebs) und mit dem Zustand der Zähne in Beziehung gebracht worden. Wir wissen schon jetzt, daß diese Zustände Beziehungen zu der Diät besitzen, ob es sich aber in diesen Fällen um den spezifischen Einfluß der Vitamine handelt, ist noch nicht bewiesen und auch schwer zu beweisen. Da viele von diesen pathologischen Zuständen trotz mühsamer Forschung bisher keine erhebliche Aufklärung erhalten haben, so sehen wir kein Übel darin, wenn die Vitaminforschung einen neuen Ansporn zum Studium dieser Fragen geben würde. Wir kennen Beispiele dafür, wie auch strittige Hypothesen zur endgültigen Lösung von manchen Fragestellungen beigetragen haben. Denn Stillstand bedeutet Rückschritt.

Beriberi (japanisch: Kakke).

Bei der Besprechung dieser Erkrankung beschränken wir uns ausschließlich auf die menschliche Erkrankung, während viele Phasen dieser Frage

schon bei der Geflügelberiberi behandelt wurden. Vor allem verweisen wir den Leser, der sich speziell für Beriberi interessiert, auf das gründliche Werk von Vedder (838) wie auch auf Beschreibungen von Chalmers und Castellani (839) und Schilling (840), die in ihren Ausführungen schon auf der modernen Auffassung der Beriberi fußen. Beriberi ist eine Krankheit, die nach den Angaben von Findlay (841) schon seit Jahrhunderten, wenn nicht Jahrtausenden bekannt ist. Ihr Auftreten wurde in der römischen Armee beschrieben, die Arabien 24 a. C. eroberte. Chinesische Autoren im zweiten Jahrhundert machen Bemerkungen darüber. Neiching, das älteste medizinische Buch (2697 a. C.) spricht schon deutlich von der Erkrankung.

Ostasien mit den ostasiatischen Inselgruppen (Polynesien inbegriffen) bildet den Hauptherd der Beriberi. Der zweitgrößte Herd findet sich in Brasilien und den angrenzenden Ländern. Ferner zeigt die Afrikaküste zahlreiche Herde. Es wurde häufig behauptet, daß das feuchtwarme Klima besonders prädisponierend auf die Entstehung der Krankheit wirke. Diese Behauptung ist unrichtig, so wurde z. B. während des Russisch-japanischen Krieges im japanischen Heere ein starker Beriberiausbruch trotz des strengen Winters beobachtet; auch im Norden Japans ist Beriberi endemisch. Die oben genannte Behauptung hat vielmehr ihren Grund darin, daß Reis nur in feuchter Wärme gut gedeiht. Japan ist das am stärksten befallene Land. Bälz und Miura (842) schätzen die Zahl der Beriberikranken in Japan auf etwa 50000 jährlich. Bedeutend weniger ist China befallen, dagegen finden wir in Korea zahlreiche Herde. Ferner finden wir die Krankheit auf der malaiischen Halbinsel stark verbreitet. Die Zahl der Fälle dort wurde von Fraser (843) im Jahre 1911 auf 5540 geschätzt, unter welchen 695 Todesfälle vorkamen. Dasselbe gilt auch für die Inseln des Malaiischen Archipels, Java, Borneo, Celebes, die Molukken, Neu-Guinea und besonders für Sumatra. Simpson (844) berichtet über Fälle in Singapore, wo die Erkrankung bei den chinesischen Kulis oft zum Vorschein kommt. In Hawai, Neukaledonien und Nordaustralien wird die Krankheit meist unter den eingewanderten Japanern und Chinesen beobachtet. Weitere Beriberizonen finden wir in Kochinchina, Siam [nach den Angaben von Hepburn (845)] und Birma, an der Gangesmündung [nach Mulvany (846)], an der Ostküste von Ostindien, Ceylon, Malabar und weniger an der Koromandelküste.

In Afrika sind zahlreiche Herde an der Ost- und Westküste bekannt. So berichtet Chevalier (847) über eine Epidemie in Serenli (Ost-Afrika) mit 112 Fällen in sechs Monaten mit 44 Todesfällen. Am Kongostrome werden die reisessenden Kaffern oft von der Krankheit befallen, während andere Eingeborene, denen die Reisnahrung unbekannt ist, davon verschont bleiben. Dubois und Corin (848) beschrieben eine Anzahl von Fällen in Bokala (Belg. Kongo), die durch Konsum von Maniok verursacht waren.

Ebenso ist Beriberi auf den Madagaskar-, Mauritius- und Reunioninseln bekannt.

In Amerika bilden die Philippinen und Brasilien zwei wichtige Herde. Aus Brasilien kommt uns ein Bericht von Lovelace (849), der binnen vier Jahre 934 Fälle selbst beobachten konnte; die Krankheit ist dort seit 250 Jahren bekannt. Die Beriberizone breitet sich dort aus: gegen Norden bis Cayenne und Venezuela, nach dem Süden bis Rio de la Plata. Lovelace ist nicht der einzige Beobachter in Brasilien. Es stehen uns noch die Berichte von Wolcott (850) und Fraga (851) zur Verfügung, dieser letzte sah Fälle in Bahia. Riddell, Smith und Igravidez (852) beschrieben Fälle in dem Militärkrankenhause in Porto-Rico. Little (853) sah eine Anzahl von Fällen in Neufundland bei Weißbrot entstehen. Aus den vorigen Kapiteln sahen wir schon, daß nicht nur der Konsum von weißem Reis die Krankheit, etwa spezifisch, auftreten läßt.

In den Vereinigten Staaten selbst kamen Beriberifälle nur äußerst selten zur Beobachtung. Parker (854) beschrieb einen Ausbruch dieser Erkrankung im Gefängnis in Elisabeth N. J., durch Weißbrot entstanden. Reed (855) sah Fälle in Kalifornien bei Chinesen und Japanern. Travis (856) beschrieb ebenfalls eine Epidemie in Eddyville (Kentucky).

In Europa wurde Beriberi in den Jahren 1894, 1896 und 1897 in einigen Irrenhäusern Irlands beobachtet, im Jahre 1894 kamen in Richmond Asylum bei Dublin 147 Fälle zum Vorschein, wovon 25 der Erkrankung erlagen. Chantemesse und Ramond (857) berichteten über gleichzeitiges Auftreten von Beriberi in der Irrenanstalt in Saint-Lemmes (bei Angers), die im Jahre 1898 auftrat und zu 40 Todesfällen führte. Schüffner (858) glaubt im allgemeinen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach Beriberifälle von Zeit zu Zeit sporadisch vorkommen und unter anderen Namen behandelt werden. Vor kurzer Zeit wurden Fälle von Martinez (859) aus Spanien und Portugal mitgeteilt. Wir ersehen aus dieser Zusammenfassung, daß Beriberi besonders in Anstalten, wie Gefängnissen, Krankenhäusern usw. auftritt, wo die Nahrung in großen Quantitäten und in großen Gefäßen vorbereitet wird. Eine weitere Gelegenheit für die Ausbrüche der Beriberi bieten die Kriegszeiten. Im Russisch-japanischen Kriege hatten die Japaner nach Schilling (l. c. 840) zirka 70000—80000 Fälle, während die Russen, wie wir später sehen werden, nur Skorbutfälle aufwiesen. Im letzten Kriege verfügen wir über ähnliche Beobachtungen. Sicard, Roger und Rimbaud (860), Roger (861) und Leggate (862) berichten über zahlreiche Fälle bei chinesischen und indochinesischen Arbeitern, die während des Krieges zu schweren Arbeiten nach Frankreich geschickt wurden. Massalongo (863) beschrieb Fälle an der italienischen Front. Willcox (864) aus den Mittelmeergegenden in der englischen Armee im Jahre 1916, die nicht auf Reiskonsum zurückgeführt werden konnten, später auch aus Mesopotamien (865). Braddon (866) untersuchte

eine Anzahl von Fällen aus dem Mittelmeerkriegschauplatz, Hehir (867) und Sprawson (868) aus Mesopotamien bei der Belagerung von Kut-el-Amara.

Entstehungsweise der Beriberi und Diäten, die zu dieser Erkrankung führen.

Es ist sehr wichtig für das Verständnis des Wesens der Beriberi die Zusammensetzung der Nahrung zu kennen, die zu der Entstehung dieser Erkrankung führt. Dies ist um so wichtiger, als eine Anzahl von Untersuchern zu dem Ergebnis gelangte, daß die Diät ihrer Patienten, vom Standpunkt der Ernährungslehre betrachtet, völlig zufriedenstellend war. Hier müssen wir uns auf die geringe Anzahl von exakten Daten stützen, die uns aus zwei Quellen tatsächlich zur Verfügung stehen. Einerseits kennen wir die Nahrungszusammensetzung bei den Versuchen, die dahin gingen experimentelle Beriberi beim Menschen zu erzeugen, andererseits durch Studium einer geringen Anzahl von Beriberiausbrüchen, bei welchen die Zusammensetzung der Diät in exakter Weise verfolgt war.

Zu der ersten Reihe gehört die Arbeit von Fraser und Stanton (l. c. 47), die Beriberi bei gesunden japanischen Kulis durch eine Nahrung, die fast ausschließlich aus weißem Reis bestand, hervorriefen. Dabei waren 80—90 Tage nötig, bis die Krankheit zum Vorschein kam. Eine andere aber noch viel wichtigere Arbeit stammt von Strong und Crowell (869). Diese Forscher führten einen Versuch an Freiwilligen aus einem Gefängnis in den Philippinen aus. Diese wurden in vier Gruppen geteilt, von welchen jede Gruppe eine gewisse Menge Fisch, Speck, Bananen, Kartoffeln und Zucker erhielt. Reis wurde als Hauptnahrung, und zwar in drei verschiedenen Formen verabreicht.

Gruppe	Reissorte	Zahl der Freiwilligen	Beriberifälle
1	Weißer Reis und Reiskleie	8	2
2	Weißer Reis	17	13
3	Unpolierter Reis . .	7	1 (milde Form)

Mit dem obigen Versuch konnte gezeigt werden, daß unpolierter Reis zwar den Ausbruch der Erkrankung verhüten kann, doch scheint der B-Vitamingehalt dieser Reissorte gerade die notwendige Menge kaum zu überschreiten. Die ersten Symptome wurden schon nach 60 Tagen konstatiert. Caspari und Moszkowski (870) berichteten über einen Versuch, den Moszkowski an sich selbst anstellte. Er lebte 230 Tage lang von Reis

und anderer Pflanzennahrung ohne Fleisch, Eier oder Käse und erkrankte an einer milden Beriberiform, doch schon mit kardialen Symptomen und starkem N-Verlust. Die Symptome gingen nach dem Verabreichen von Reiskleie prompt zurück. Es ist wahrscheinlich, daß die Nahrung geringe Mengen B-Vitamin enthielt, da der Ausbruch der Erkrankung deutlich verzögert war. Fraga (871) führte einen Versuch an neun Gefängnisinsassen aus. Er war nicht imstande mit sterilisiertem Reis und sterilisierten Bohnen die Krankheit während 43 Tagen zu erzeugen. Die Versuchspersonen zeigten Widerwillen gegen diese Nahrung und der Versuch mußte unterbrochen werden.

Die zweite Gruppe der uns zugänglichen Tatsachen bezieht sich auf die Kenntnisse der Zusammensetzung der Diät, die zur Beriberi führte. Chamberlain (872) untersuchte die Mannschaften der Eingeborenen-Armee in den Philippinen. Von diesen Mannschaften, die 5200 Köpfe zählte, erkrankten 618 im Jahre 1908 und 558 im Jahre 1909 an Beriberi. Die Nahrung, die zum Ausbruch der Beriberi führte, bestand aus 340 g frischem Ochsenfleisch oder seinem Aquivalent von englischem Speck (Bacon), Fleischkonserven oder Fisch, 560 g weißem Reis, 225 g Mehl oder Brot und 225 g Kartoffeln oder Zwiebeln. Als die Nahrung im Jahre 1910 zugunsten von mehr Bohnen und unpoliertem Reis modifiziert wurde, fiel die Zahl der Beriberikranken auf sechs Fälle. McClosky (872a) berichtete ebenfalls über die Wirkung der Kontrolle des Reiskonsums auf die Zahl der Beriberikranken in Indien. Die von Riddell, Smith und Igravidez (l. c. 852) beschriebenen Fälle aus Porto-Rico entstanden nach drei Monaten einer Diät, die aus weißem Reis, Gemüse und Fleischkonserven bestand.

Aus dem Bericht von Hehir (l. c. 867) ersehen wir, daß die englischen Truppen in Kut-el-Amara zahlreiche Beriberifälle aufwiesen bei einer Diät, die aus weißem Mehl, Pferdefleisch und Fleischkonserven bestand. Die Belagerung dauerte über 4 ½ Monate, und diese Zeit genügte schon, um die Erkrankung hervorzurufen.

In Bestätigung der Befunde des Verfassers (l. c. 559) und von Braddon und Cooper (l. c. 561) an Tauben hat Braddon (l. c. 866) Beobachtungen über die Abhängigkeit der Beriberiausbrüche von der Zusammensetzung der Nahrung bei den englischen Truppen aus den Mittelmeergegenden angestellt. Dieser Forscher hat eine Tabelle über die Zusammensetzung von zwei beriberierzeugenden Diäten, verglichen mit zwei anderen Diäten, bei welchen keine Krankheitsfälle vorkamen, angegeben, die wir hier reproduzieren wollen. Der Gehalt an B-Vitamin wurde auf den Weizenkeim gleich Hundert bezogen. Der Quotient $\frac{V}{X}$ zeigte das Verhältnis von Nahrungsstoffen, die B-Vitamin enthalten, zu solchen, denen dieses Vitamin fehlt.



Nahrungsmittel	Vitaminwert	Beriberierzeugend per Woche		Zufriedenstellend per Woche	
		Diät A_1	Diät A_2	Diät B	Diät C
Reis	—	800	—	600	800
Weißbrot	—	6400	6400	3200	4800
Eingemachtes	—	—	—	200	200
Zucker	—	400	400	200	—
Käse	—	400	400	400	—
Getrocknete Früchte	—	—	—	400	—
Gesalzener Fisch	—	—	—	575	—
Margarine, Butter oder Öl	—	400	400	200	100
X = Totale Menge von Futter, dem B-Vitamin fehlt	—	8400	7600	5750	5875
Hafergrütze	10	—	—	400	400
Frisches Fleisch oder Speck	10	1200	1200	850	1200
Erbsen, Bohnen, Linsen	50	—	800	400	600
Kartoffeln oder frisches Gemüse	5	400	400	1200	800
V = Totalgewicht von Nahrungsmitteln, B-Vitamin enthaltend	—	1600	2400	2850	3000
Verhältnis $\frac{V}{X}$	—	0,2	0,3	0,5	0,5

Diese Berechnungsweise ist wahrscheinlich nicht sehr exakt, doch liefert sie Anhaltspunkte über das Verhältnis von Eiweiß zu Kohlenhydrat; bei beriberiproduzierenden Diäten war der Quotient viel geringer. Interessant ist es auch, daß Braddon, obwohl die Mannschaften noch in gutem Gesundheitszustande waren, durch Fehlen von Reflexen einen Verdacht auf Beriberi faßte, was sich auch später bestätigte. Dies zeigt deutlich, daß Beriberi schon vor dem Erscheinen von charakteristischen Symptomen konstatiert werden kann

Die Symptomatologie der Beriberi.

Eine latente Form der Beriberi existiert ohne jeden Zweifel (vgl. Braddon, l. c. 866). Es werden nicht selten schwere Beriberisymptome, meist akut verlaufend, nach einem Trauma oder Überanstrengung ausgelöst. Es entstehen oft nach einer Operation schwere, meist tödlich verlaufende Erkrankungen bei Personen, die vor der Operation keine manifesten Symptome der Krankheit zeigten. Bei Soldaten kommen nach langen Märschen akute Beriberifälle vor. Leichte abortive Fälle sind sehr häufig. Die Patienten klagen dann über ein Gefühl von Schwere in den Beinen und über Unsicherheit beim Gehen oder Stehen in den Knien, so daß sie oft zusammensinken. Diese Beschwerden werden besonders in den Sommermonaten vorgebracht. Oft wird über Herzklopfen nach einer Anstrengung, über Kribbeln oder Taubheit in der Haut der Unterschenkel geklagt. Hautsymptome in Form von Erythem, Petechien und Exanthem kommen ebenfalls vor. Zu den Früh-



symptomen gehört auch Hemeralopie; die alte Therapie von Hippokrates (Leber) bekommt somit eine wissenschaftliche Erklärung. Auch gehört Hemeralopie zu der Symptomatologie des Skorbuts und der Pellagra und kann



Abb. 55. Atrophische Beriberi. (Nach Bälz und Miura.)

vielleicht als ein Symptom des Vitaminhungers aufgefaßt werden. Eine Verminderung der geschlechtlichen Fähigkeiten wird meistens beobachtet.

Hepburn (l. c. 845) gibt an der Hand von Beobachtung von 100 Fällen die folgende Reihenfolge der Symptome an. Die ersten Symptome bestanden in der Regel in einer der drei Manifestationen: 1. Ödem der Füße und Beine

in 50% aller Fälle, 2. anästhetisches Gefühl und Kribbeln in den Beinen in 42% und 3. epigastrische Erscheinungen in 7%. Ein weiches, mitralsystolisches Geräusch war in 20 Fällen bei der ersten Untersuchung hörbar. Kardiale Arhythmie wurde in 5 Fällen im Initialstadium beobachtet. Von Kato und Yamada (873) wurde Arhythmie auch im Rekonvaleszenzstadium beobachtet. Die Körpertemperatur wurde von Doyle (874) subnormal gefunden. Was das Blutbild anbelangt, so wurde von Chun (875) eine Vergrößerung der Zahl der Leukozyten, die 100% betrug, konstatiert. Der Blutdruck wurde von Yoshikawa, Yano und Nemoto (876) bis zu 200 mm gefunden. Jida (877) untersuchte die Zerebrospinalflüssigkeit. In einer Anzahl von Fällen fand er dabei eine Drucksteigerung, speziell während des akuten Stadiums, bis zu 280 mm bei niedrigem Blutdruck. Diese Flüssigkeit von Fällen mit hohem Druck zeigte, in das Kaninchenohr injiziert, eine mächtige vasokonstriktorische Wirkung (was vielleicht auf einen hohen Adrenalingehalt hinweist). Sicard und Roger (878) konnen dagegen irgend welche Besonderheiten in der Zerebrospinalflüssigkeit nicht entdecken.

Das Krankheitsbild der Beriberi zeigt nach Bälz und Miura vier verschiedene Formen:

I. Die leichte sensibel-motorische Form,
II. die trockene, atrophische Form,
III. die hydropisch-atrophische und
IV. die perniziös-akute Form.

Diese Formen können auch ineinander übergehen. Im wesentlichen zeigt das Krankheitsbild beim chronischen Verlauf vorwiegend Paralysen und Muskelatrophien, beim akuten Verlauf dagegen gastro-intestinale Störungen, Anasarka, Hydroperikardium und schwere kardiale Symptome.

I. Die sensibel-motorische Form. Sie ist die bei Beriberi am häufigsten vorkommende. Nach einer Anstrengung, besonders in den Sommermonaten, fühlt der Kranke Unsicherheit und Schwäche in den Beinen, oft Taubheit der Fußrücken und der Unterschenkel. Die Wadenmuskeln sind druckempfindlich. Dazu gesellt sich Herzklopfen nach einer Anstrengung und Ödem an den Unterschenkeln. Der Kniereflex ist im Anfang gesteigert, später gewöhnlich erloschen. Die Temperatur bleibt normal. In diesem Stadium kann Heilung eintreten oder es kommt zum Fortschreiten der Symptome mit allmählichem Übergang in die trockene, atrophische oder die hydropische Form.

II. Die trockene atrophische Form (Abb. 55). In diesem Stadium kommt es zur allmählichen Lähmung und Muskelatrophie, zuerst der Unterschenkel, dann der Oberschenkel, der Hände und Arme. Schließlich werden auch die Rumpfmuskel befallen. Die Kranken zeigen dann eine skelettartige Abmagerung. Auch in diesem Stadium der Krankheit kann unter Umständen



eine Besserung und schließlich nach Monaten eine vollständige Heilung erfolgen. Die Motilität, elektrische Reaktion, die ursprüngliche Muskulatur, der Patellarreflex kehren langsam wieder zurück. In anderen Fällen kommt

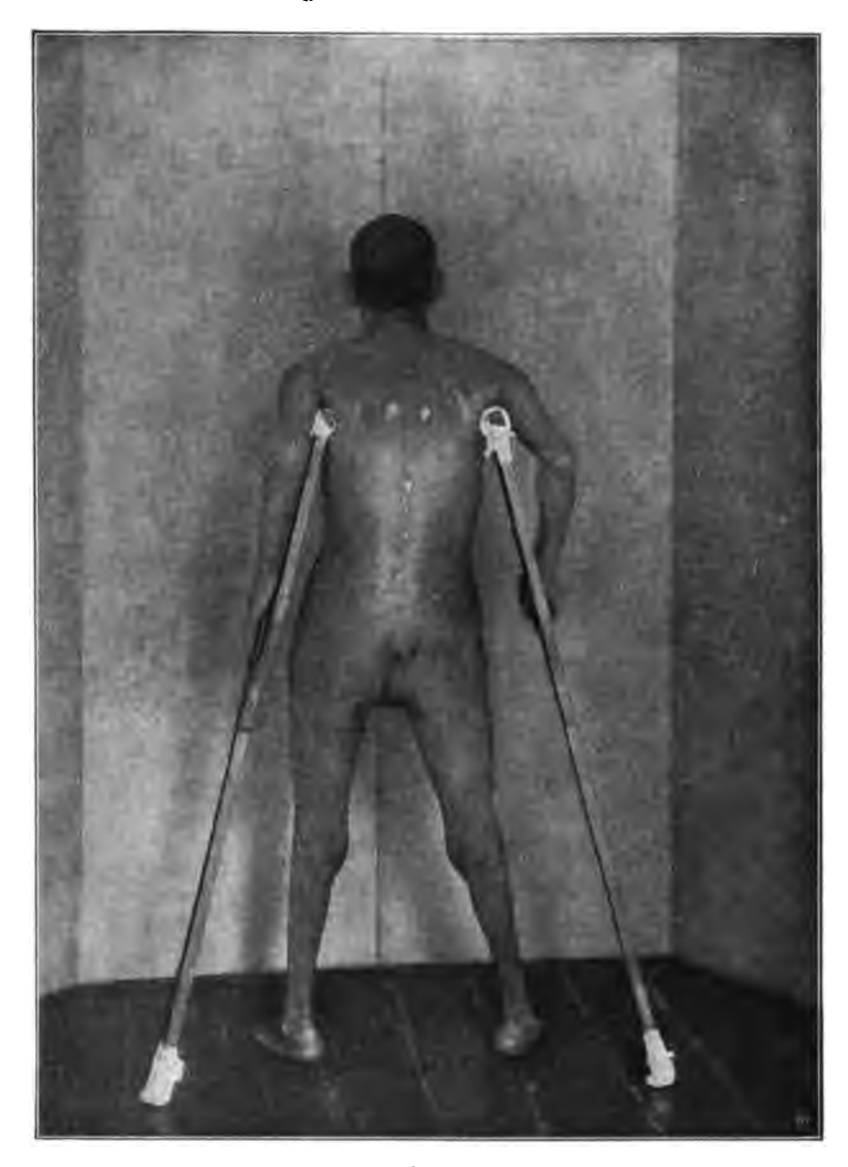


Abb. 56. Atrophische Beriberi (Rückenansicht). (Nach Bälz und Miura.)

es zu Rezidiven, die Lähmungen und Atrophien nehmen zu, der Fuß bleibt dauernd in Stellung des Pes equinovarus (Abb. 57), die Hand hängt schlaff herunter, mit halbgeschlossenen Fingern wie bei jeder Radialislähmung. Nach langem Bestehen der Krankheit entwickeln sich dauernd bleibende Kontrakturen am Fuß, seltener an den Fingern und am Bizeps. Der Kranke kann

nur auf Fußspitzen mit Hilfe von Krücken gehen. Diese schweren chronischen Zustände sind unheilbar.

III. Die hydropische Form (hydropisch-atrophische Form, Bälz und Miura). Bei dieser Form sind neben den oben beschriebenen Symptomen die Zirkulationsstörungen schärfer ausgeprägt. Hier beherrschen Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe, Oligurie, Wadenschmerz und Ödeme das Krankheitsbild. An den Knöcheln, an der Tibia findet man ein blasses Ödem, in schweren Formen auch an den Oberschenkeln und am Rumpf, besonders in



Abb. 57. Muskelkontraktur und Atrophie bei Beriberi (Spitzfußstellung). (Nach Bälz und Miura.)

der Schulter- und Nackengegend, oft auch an den Armen und im Gesicht. Zu den wichtigsten Erscheinungen gehört Hydrops der serösen Höhlen, namentlich des Perikardiums und der Pleurae. Die Harnabsonderung ist stark vermindert, oft auf 200—300 ccm oder noch weniger. Der Harn hat ein hohes spezifisches Gewicht, ist eiweißfrei, läßt Urate ausfallen und zeigt eine deutliche Indikanreaktion. Tritt Heilung auf, so verschwindet unter starker Diurese das Ödem, wobei die große Abmagerung und Muskelatrophie zum Vorschein kommt. In zahlreichen Fällen tritt der Tod ein teils durch die Folgen des schweren Hydroperikardiums, teils durch Lähmung des Herzmuskels oder endlich durch den Übergang in die akute perniziöse Form. Bei puerperaler Beriberi wird in der Regel die hydropische Form beobachtet.

In schweren Fällen kommt es mitunter zur Lähmung der Interkostalmuskeln, des Zwerchfells, seltener der Hirnnerven (Nn. optici, abducens, facialis, hypoglossus). Häufiger werden die Kehlkopfmuskeln gelähmt. Vaguslähmung wird allgemein als Todesursache angesehen.



Abb. 58. **Paralytische Form der Beriberi.** (Gütigst von Dr. Henry Fraser zur Verfügung gestellt.)

Epidemic Dropsy. Unter diesem Namen wurde von Greig (879) eine Krankheit beschrieben, die ebenfalls durch Reis zu entstehen scheint und die zuerst als identisch mit der hydropischen Beriberi betrachtet wurde. Es ist aber auch möglich, daß die „Epidemic Dropsy“, die manchmal von Fieber begleitet ist, nicht Beriberi, sondern mit dem Hungerödem verwandt ist. Greig (880) untersuchte später die Entstehungsweise dieser Erkrankung etwas näher und fand, daß manche der Erkrankten sich von Weizen ernähren, der sorgfältig von der Hülse und Kleie befreit wurde. Fleischzulage hatte in diesen Fällen einen günstigen Einfluß. Die Frage der Ätiologie dieses krankhaften Zustandes werden wir noch an entsprechender Stelle zu behandeln Gelegenheit haben.

IV. Die akute perniziöse oder kardiovaskuläre Form. Diese Abart ensteht akut und primär oder aus oben beschriebenen Formen, nämlich durch Überanstrengung, nach einer Operation, auch ohne nachweisbare Ursache. Ganz plötzlich, oft binnen einiger Stunden, entwickelt sich ein schweres Krankheitsbild: Präkordialangst, Schmerz im Epigastrium, Dyspnoe, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Jaktation. Die Temperatur bleibt normal, das Bewußtsein klar. Das Herz ist stark vergrößert, besonders der rechte Ventrikel; die ganze Herzgegend und ihre Umgebung pulsiert infolge

der Parese der Interkostalmuskel und der verstärkten Herzarbeit. Die sichtbare Pulsation am Epigastrium gehört zu den Frühsymptomen der Krankheit. Oft besteht ein systolisches Geräusch an der Spitze, auch im zweiten oder dritten Interkostalraum, der zweite Pulmonalton ist verstärkt. An der A. cruralis hört man ein diastolisches Geräusch, in schweren Fällen einen ebensolchen Ton. Der Puls ist beschleunigt, 120, in schweren Fällen 130 und 140, voll und weich. Die Atmung ist wild und keuchend, der ganze Thorax wird krampfhaft gehoben. Es entsteht oft Heiserkeit oder Aphonie. Die Urinmenge ist stark vermindert, bis 100—200 ccm pro die und noch weniger. Der Harn liefert eine starke Indikanreaktion, in manchen Fällen ist er schwach eiweißhaltig, seltener gibt er eine schwache Diazoreaktion. Der Tod tritt unter kleinem frequentem Puls, Zyanose und Lungenödem binnen einigen Tagen oder Wochen, aber auch mitunter plötzlich nach einigen Stunden ein.



Abb. 59. Hydropische Form der Beriberi. (Gütigst von Henry Fraser zur Verfügung gestellt.)

Die Mortalität bei Beriberi bewegt sich in weiten Grenzen. Bei manchen Epidemien in Sumatra, Java und Manila war die Sterblichkeit eine erschreckende, bis 60—70% und noch höher, während sie unter den holländischen Truppen in Insulinde 2–6%, unter den japanischen Truppen 2—4% betrug. Die Sterblichkeit bei der hydropischen Form ist größer als bei der trockenen, während die akute perniziöse Form die höchsten Zahlen liefert. Früher wurde die Durchschnittsziffer auf 37% geschätzt, doch sind in den letzten Jahren infolge einer besseren Kenntnis der Ursache und Therapie der Krankheit bedeutend niedrigere Ziffern notiert. Ein Teil der chronischen Fälle stirbt an Komplikationen, unter welchen die Tuberkulose die größte Zahlen aufweist.

Säuglingsberiberi. Diese Form wurde zuerst von Hirota (l. c. 743) beschrieben und entsteht bei Säuglingen, die durch beriberikranke Mütter gestillt werden, wobei es vorkommt, daß diese keine Zeichen der Erkrankung aufweisen. Die beobachteten Symptome sind der Beriberi der Erwachsenen

analog: hartnäckiges Erbrechen, Zyanose um den Mund und Nase, Dyspnoe, Tachykardie, Aphonie, Ödem des Gesichts und der Beine, Oligurie, stets ohne Fieber. In manchen von den Fällen befindet sich die Mutter noch in dem latenten Stadium und zeigt nur Indikanurie, während sich manifeste Symptome erst später bei ihr einstellen. Diese Angaben wurden von Andrews (l. c. 744) auf den Philippinen bestätigt. Er fand, daß eine grosse Anzahl von Säuglingen dort an dieser Ursache sterben. Die Milch solcher Mütter erwies sich als fettarm (2% statt 4%), während ihr Ca- und P-Gehalt sehr erhöht war. Wurde diese Milch jungen Hunden verabreicht, so entwickelte sich bei ihnen Beriberi. Die Frage nach der Entstehungsweise und dem Wesen der infantilen Beriberi wurde auch von Lagane (881), Weill und Mouriquand (882) und Walshe (883) behandelt. Außerdem untersuchten Ogata und Jizuki (884) den Einfluß der mütterlichen Beriberi auf den Fötus. Nach den Angaben von Roxas (885) ist auf den Philippinen die Säuglingsberiberi bei künstlich ernährten Kindern viel seltener. Die große Zahl der beobachteten Fälle von infantiler Beriberi, verglichen mit der Seltenheit von Skorbut und Pellagra bei natürlich ernährten Säuglingen, macht es wahrscheinlich, daß die Ausscheidung des B-Vitamins in der Milch etwas verschieden von den anderen Vitaminen erfolgt.

Pathologische Anatomie der Beriberi.

Eine gute Monographie darüber finden wir bei Dürck (886). Zur Sektion kommen meistens die akuten Fälle. Die Haut der Beriberileichen ist meist ödematös, zyanotisch an den Extremitäten, Lippen und Ohren, oft mit subkutanen Hämorrhagien; auch die Muskulatur ist ödematös. Zu den häufigsten typischen Befunden gehört Hydroperikardium, welches infolge der Degeneration der Herzbeutelnerven entsteht. Auch Hydrothorax, Aszites und punktförmige Hämorrhagien an den serösen Häuten werden oft gefunden. Im Magen, im Duodenum werden in akuten Fällen nicht selten Ekchymosen notiert. Das Herz und besonders der rechte Ventrikel und Vorhof sind bedeutend dilatiert und hypertrophisch. Der Herzmuskel selbst zeigt gelbliche Flecken und Streifen (fettige Entartung). Die Lungen sind meist ödematös. Die Nieren sind blutreich, es werden hier wie auch in anderen Organen kleine Blutungen gefunden. Nephritis kommt nicht zur Beobachtung.

Die wichtigsten Veränderungen werden bei der Beriberi in den peripheren Nerven und Muskeln gefunden. An den peripheren Nerven sind makroskopisch, außer selten vorkommenden kleinen Blutungen unter der Scheide oder zwischen den Fasern, keine Veränderungen sichtbar. Mikroskopisch dagegen finden wir alle Stadien der Degeneration. Die Entartung beginnt damit, daß das Nervenmark varikös wird, besonders in der Nähe der Schnürringe, es zerfällt in Klumpen und Kugeln und schließlich in einen körnigen Detritus. Der Achsenzylinder bleibt dagegen oft lange Zeit erhalten, doch schließlich zerfällt

auch dieser. Die Schwannsche Scheide bildet dann einen schlaffen Schlauch mit Vermehrung der Kerne. In frischen akuten Fällen ist die Zahl der degenerierten Fasern nur gering. An den Nervenendigungen in den Muskeln sind nur diejenigen Nervenfasern gequollen und granuliert, welche an die degenerierten Muskelfasern herantreten. Diese degenerative Neuritis befällt hauptsächlich an den Beinen die Nervi ulnares, radiales und mediani, ferner den Nervus phrenicus und vagus. Bälz (887) fand sie auch in den Nierennerven. Höchstwahrscheinlich sind aber fast sämtliche Rückenmarknerven von der Degeneration betroffen. Bälz (l. c.) wie auch Ellis (888) fanden Veränderungen am Sympathikus, besonders am Plexus cardiacus und pulmonalis, am Splanchnikus, am Plexus solaris. Rumpf und Luce (889) fanden auch degenerative Vorgänge in den hinteren Wurzeln. Im Hirn und Rückenmark, wie auch in anderen Organen, findet man venöse Stauung und ödematöse Durchtränkung. Einzelne Autoren haben die motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner atrophisch und vakuolisiert gefunden. Der Kern liegt oft asymmetrisch, durch eine große Vakuole zur Seite gedrückt. Rumpf und Luce fanden frische parenchymatöse, diffuse Markscheidendegeneration in der weißen Substanz des Rückenmarks. Die pathologisch-histologischen Veränderungen im Nervensystem finden ihre weitere Besprechung unter Pellagra mit Beifügung zahlreicher Abbildungen, denn nach der Meinung eines hervorragenden Neuropathologen, Mott (890), gehören diese Veränderungen bei beiden Krankheiten zu demselben Typus; damit soll natürlich nicht gesagt werden, daß beide Krankheiten ätiologisch verwandt sein müssen.

Die kranken Muskeln zeigen alle Stufen der Entartung und Atrophie. Das erste Zeichen der Degeneration besteht in Undeutlichwerden der Querstreifung. Oft werden die Muskelfasern wachsartig, homogen und brüchig. Für die übrigen pathologischen Veränderungen verweisen wir übrigens auf das bei der Geflügelberiberi Gesagte.

Chemische Pathologie. Blut. Der Blutzuckergehalt wurde bei der infantilen Beriberi von Suzuki (891) in 35 Fällen zu 0,0808% bestimmt. Diese Blutzuckererniedrigung wird auf eine Hypofunktion der Nebennieren zurückgeführt. Diese Befunde sind verschieden von denen, die bei der Geflügelberiberi erhoben wurden. de Langen, Schut, Wechuizen und Alting (892) fanden bei Beriberi den Lipoid- und Fettgehalt des Blutes sehr niedrig. Yakakoshi (892a) hat den Cholesteringehalt des Blutes bei Beriberi, ähnlich wie bei der Anämie, niedrig gefunden. Arima (893) untersuchte den Reststickstoff in 28 Fällen und fand ihn erhöht. Shinkai (893a) bestimmte den Harnstoff- und Aminostickstoffgehalt des Blutes und des Harnes bei dieser Erkrankung.

Zerebrospinalflüssigkeit. Suzuki (894) hat den Zuckergehalt darin normal gefunden.

Harn. Suzuki (895) fand den Aminostickstoff des Harnes bei der kardialen Form der Beriberi sehr stark vergrößert. Fälle von hydropischer

Beriberi wurden von Pagniez und Vallery-Radot (896) auf die Eliminierung von Kochsalz bei salzarmer Nahrung untersucht. Die Ausscheidung war sehr groß, eine vorhergehende starke Retention anzeigend. Bei der hydropischen Form der Beriberi passiert, wie beim nephritischen Ödem, Kochsalz die Niere nur mit Schwierigkeit; das Wasser sammelt sich bei der Beriberi in den Muskeln, während sich beim nephritischen Ödem die Flüssigkeit subkutan ansammelt. Diese Verfasser glauben, daß das Entstehen der feuchten oder trockenen Form der Beriberi durch die Schwere der Nierenläsionen bestimmt ist.

In Bestätigung der Adrenalinbefunde bei Tauben hat Ono (897) diese Drüsen mikroskopisch untersucht und auch eine größere Adrenalinmenge als bei anderen pathologischen Zuständen gefunden.

Die Therapie der Beriberi.

Die Vitamintherapie der Beriberi ist zur Zeit schon so gut eingeführt, daß wir nicht viel Worte darüber zu verlieren brauchen. Einer der ersten Versuche darüber stammt von Thompson und Simpson (l. c. 60), die zu diesem Zwecke Hefe mit gutem Resultat anwandten. Die Versuche wurden daraufhin von Vedder und Williams (l. c. 471) auf ein Reiskleiepräparat erweitert. Diese Autoren glaubten mit einem Vitaminpräparat, das nach unserer Methode bereitet wurde, bei der trockenen Beriberi gute Resultate erzielt zu haben, während bei der hydropischen Beriberi keine Erfolge erzielt wurden. Daraus wurde geschlossen, daß zur Beeinflussung der verschiedenen Beriberitypen mehrere Vitamine nötig sind. Diese Beobachtung kann eventuell durch die Schwere der Symptome erklärt werden ohne dieser Hilfshypothese zu bedürfen. Gute Resultate mit Vitaminpräparaten wurden auch von Williams und Saleeby (l. c. 472) verzeichnet. Saleeby (898) benutzte später autolysierte Hefe bei Erwachsenen und bei Kindern. Die angewandte Dosis betrug 15—40 ccm dreimal täglich für Erwachsene, 2—4 ccm für Kinder alle 3 Stunden, wobei größere Dosen ohne Vorteil waren. Deutliche Erfolge wurden nach 3 Tagen verzeichnet, doch wurde die Behandlung noch weitere 14 Tage fortgeführt. Bei Säuglingen war der Erfolg noch viel rascher. Eine Standardisierung der Reiskleieextrakte wurde von tel Rosario und Maranon (899) empfohlen. Im letzten Kriege wurde in der englischen Armee ein Hefepräparat (Marmite) mit vorzüglichem Erfolg therapeutisch angewandt (Willcox l. c. 864). Auch Hepburn (l. c. 845) hat mit der Vitamintherapie in Siam Erfolge verzeichnet.

Therapie der infantilen Beriberi. Dieselbe besteht entweder im Milchwechsel oder in der Vitamintherapie. Besonders große Erfolge wurden mit Reiskleieextrakt (Tiki-tiki) erzielt. Die Symptome verschwinden nach Albert (900) nach einigen Tagen, manchmal nach einigen Stunden. Cox (901) hebt die Verminderung der Fälle der Säuglingsberiberi auf den Philippinen seit der Einführung der Vitamintherapie besonders hervor.

Es braucht nicht besonders gesagt zu werden, daß bei der Anwendung der Vitamintherapie auch Mißerfolge verzeichnet wurden. Hier gilt das, was wir unter Geflügelberiberi gesagt haben, daß es zu einer erfolgreichen Vitamintherapie durchaus nötig ist, daß die anatomischen Veränderungen nicht zu weit fortgeschritten sind.

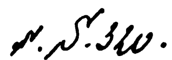
Schiffsberiberi.

Es ist wohl theoretisch möglich, daß zu gleicher Zeit in der Nahrung die Vitamine B und C fehlen und so zu einer Mischform des Skorbuts und der Beriberi führen. Solche Mischformen sind noch nicht mit voller Sicherheit beschrieben worden, doch wäre es möglich in der Schiffsberiberi einen solchen Zustand zu erblicken. Über das Wesen dieser Krankheitsform sind die einzelnen Forscher nicht einig. Diese Form entstand auf Segelschiffen, wenn der Vorrat an frischen Vegetabilien dem Ende nahte. Charakteristische Symptome sind Anästhesie der Extremitäten, Kurzatmigkeit und schließlich Tod durch Herzschwäche. Zum Unterschied von gewöhnlicher Beriberi erholen sich die Kranken sehr schnell, wenn sie frischen Proviant erhalten, während auch Nervensymptome nur selten zur Beobachtung kommen. Besteht die Schiffmannschaft aus Repräsentanten der reisessenden Völker, die ihre Speisegewohnheiten beibehalten, so entwickelt sich nicht Schiffsberiberi, sondern wahre Reisberiberi. Da lange Seefahrten jetzt viel seltener vorkommen, so ist Schiffsberiberi jetzt wenig anzutreffen. Während des Krieges wurde im New Yorker Hafen das deutsche Schiff „Kronprinz Wilhelm" interniert, das eine große Anzahl von Kranken mit Schiffsberiberi an Bord hatte. Die Mannschaft besaß eine große Quantität von gefrorenem Fleisch, während die Offiziere einen täglichen Zusatz von frischen Gemüsen und Früchten erhielten und von der Erkrankung freiblieben. Da Früchte und Gemüsearten die beiden Vitamine B und C enthalten, so läßt sich durch den letzten Umstand kein Schluß über das Wesen dieses Zustandes fällen. Nocht (902) war der Ansicht, daß die Krankheit nicht identisch mit der Reisberiberi sei, während Vedder (l. c. 838) glaubt, daß die beiden Krankheiten identisch sind. Holst und Frölich (903) dagegen sahen in ihr eine größere Verwandtschaft mit dem Skorbut, doch gab Holst (904) später an, daß auf den norwegischen Schiffen die Mannschaften, die sich von Roggenbrot ernährten, von der Erkrankung verschont blieben. Wurde dagegen der Roggen mit Weizen vermengt, so trat die Krankheit auf. Aus dem Gesagten würde man schließen, daß es sich hier um Beriberi handelte, worin Holst noch durch das Ergebnis seiner Taubenversuche bestärkt wurde.

Schiffsberiberi ist wahrscheinlich jedoch ein gemischtes Syndrom, das sich von Skorbut durch die Anästhesie der Extremitäten, von Beriberi durch skorbutische Zahnfleischsymptome unterscheidet.



Beziehungen zwischen Beriberi und Skorbut.



Wie wir bereits in dem vorangehenden Kapitel bemerkt haben, glauben wir, daß Mischavitaminosen von Beriberi und Skorbut unter Umständen auftreten können, doch entwickelt sich in der Praxis beim Fehlen beider Vitamine vorzugsweise nur ein Krankheitstypus. Es ist durchaus möglich, daß Skorbut sich bei einer ausschließlichen Reisnahrung entwickelt. Während der Belagerung von Paris im Jahre 1871 kamen, wenn die Beobachtungen richtig sind, solche Fälle tatsächlich vor und wurden von Delpech (905) und Bucquoy (906) mitgeteilt. Garcia (907) beschreibt ebenfalls eine Mischform des Skorbuts und der Beriberi. Scherer (908) hatte Gelegenheit, ein Massenauftreten von Skorbut in Deutsch-Südwestafrika mit 30% Sterblichkeit zu sehen. Die Krankheit entstand dort durch ausschließliche Reisnahrung und war von Beriberisymptomen begleitet. In einzelnen Fällen waren Herzdilatation, Anasarka, seröse Ergüsse im Perikardium, Pleura und Peritoneum zu sehen, Symptome denen unter Umständen bei beiden Krankheitsformen begegnet wird. Auch Greig (l. c. 880) sah bei Fällen von Epidemic Dropsy Skorbutsymptome mit Zahnfleischblutungen in 10% seiner Fälle. Gouzien (909) beschreibt ein interessantes Krankheitsbild in Hanoï. Zuerst entwickelte sich Beriberi; als der weiße Reis durch die handgemahlene Sorte ersetzt wurde, genasen sämtliche 64 Patienten prompt um etwas später an Skorbut zu erkranken. Etwas schwerer lassen sich die Skorbutfälle beurteilen, die in Südafrika mit entschältem Mais entstehen. Fleming, Macaulay und Clark (910) berichteten über Tausende von solchen Fällen bei den Minenarbeitern in Südrhodesia.

Die Zusammensetzung der Nahrung war dort wie folgt:

Mealiefutter (ein an B-Vitamin armes Maisprodukt)	2 Pfund täglich,
Fleisch	1 Pfund pro Woche,
Bohnen	2 Pfund pro Woche,
Eine Art Nüsse (Monkey nuts)	1½—2 Pfund pro Woche.

Orenstein (911) ist allerdings der Meinung, daß die Differentialdiagnose zwischen Beriberi und Skorbut in diesen Fällen nicht mit aller Sicherheit geführt worden ist, er konnte aber feststellen, daß diese Erkrankung auf Zusatz von Obst und Gemüse prompt zurückging. Darling (912) faßt diese südafrikanische Erkrankung als Skorbut auf, dessen Bild durch Beriberi kompliziert ist. Unter den pathologischen Befunden wurden eine Hypertrophie des rechten Herzens, fettige Degeneration der Herzmuskulatur und des Vagus sowie gesteigerte Reflexe konstatiert. In einer späteren Mitteilung meint Darling (913), daß der Skorbut des Randbezirkes nicht so leicht therapeutisch zu behandeln war wie reiner Skorbut und betrachtet ihn deshalb als Mischform.



Was wir mit diesen Angaben besonders hervorheben wollen ist die Tatsache, daß wir bei der Beriberi sowie anderen menschlichen Avitaminosen auf pathologische Zustände stoßen, die vielleicht als nicht allein durch Fehlen eines einzigen Vitamins entstanden betrachtet werden können.

Skorbut.

Eine geschichtliche Übersicht dieser interessanten Erkrankung finden wir bei Schröder (914), Schelenz (915), Hirsch (916), Autran (917), besonders aber in einer neuen Monographie von Hess (918), der das ganze Gebiet des Skorbuts kritisch betrachtet. Im allgemeinen historischen Teil haben wir bereits in großen Zügen die Entwicklung des Gebietes berührt sowie die richtige Beurteilung des Wesens des Skorbuts durch Ärzte des 18. Jahrhundert, wie die von Kramer (l. c. 32), Bachstrom (l. c. 33) sowie Lind (l. c. 34) hervorgehoben. Aus allen diesen Angaben ersehen wir, daß Skorbut schon jahrhundertelang bekannt ist und besonders bei langen Seefahrten, Polarfahrten sowie zu Kriegszeiten zum Vorschein kam. Cook (919) teilte in seinem Reisebericht die Mittel mit, die er dazu benutzte, um der Krankheit vorzubeugen. Auf einer Reise wurde dazu rohes Seelöwenfleisch, auf der zweiten Fahrt eine Malzinfusion benutzt. Auf diese und ähnliche Erfahrungen gestüzt führte, auf Veranlassung von Sir Gilbert Blaine (920), die englische Marine im Jahre 1804 die Verabreichung des Limonensaftes ein, worauf nach Budd (921) die Zahl der Kranken sich bedeutend verminderte. Es erscheint sicher, daß Skorbut in jedem wie auch im letzten Kriege in großen Zahlen vorkam, in Friedenszeiten aber als Folge von Mißernten besonders an Kartoffeln. MacNab (922) sah zahlreiche Fälle in der englischen Armee in Nasirabad in Rajputana (Indien) in den Jahren 1833—1834. Die Erkrankung wurde dort durch Genuß einer einheimischen sauren Pflanze, Phyllanthus emblica, zum Stillstand gebracht. Im amerikanischen Bürgerkriege (923) kamen 30714 Skorbutfälle zum Vorschein, als im Winter getrocknete Vegetabilien genossen wurden. Im Deutsch-Französischen Kriege von 1870 bis 1871 kamen zahlreiche Fälle bei der Belagerung von Paris zur Beobachtung, die von Delpech (l. c. 905), Bucquoy (l. c. 906) und anderen Ärzten (924) beschrieben wurden. Die Krankheit brach damals viel in den Gefängnissen aus und war oft von Ödemen begleitet. In dem Russisch-Japanischen Kriege kam diese Krankheit bei den Russen zum Vorschein und wurde ausführlich von Sato und Nambu (925) und von Blau (926) beschrieben. Sir W. G. Macpherson (927) sah 20000 Fälle während der Belagerung von Port Arthur. Was die Erkrankung bei der zivilen Bevölkerung anbetrifft, so tritt sie auf, wenn es an Kartoffeln und frischen Gemüsen mangelt, besonders wenn große Mengen Fleisch nicht zur Verfügung stehen. Curran (l. c. 781) berichtet über zahlreiches Auftreten von Skorbutfällen im Swift-Krankenhaus



in Dublin im Jahre 1847 bei Patienten, die eine tägliche Zulage von fast einem Pfund Fleisch oder 1/2 Liter Milch pro Tag in ihrer Nahrung besaßen. Rae (928) berichtete, daß bei der Hudson Bay-Expedition die Eingeborenen keinen Skorbut aufwiesen, da sie eine sehr große Fleischmenge, nämlich Männer 8 Pfund, Frauen 6 Pfund und die Kinder 2 Pfund pro Tag zu sich nahmen. Lanceraux (929) berichtete über Fälle in den Gefängnissen des Seine-Departement, die durch Mangel von frischem Gemüse und Kartoffeln entstanden sind. In Rußland war die Krankheit fast immer vorhanden und eines von diesen Massenauftreten wurde von Berthenson (930) beschrieben. Müller (931) sah zahlreiche Fälle in Nürnberg im Frühjahr 1911 auftreten, die als Folge der schlechten Ernte in den Wintermonaten entstanden sind. Taussig (932) glaubt, daß in Österreich, auch vor dem Weltkriege, Skorbut nicht selten zur Beobachtung kam, besonders, wenn die Kartoffelln schwerer zu beschaffen waren. Die Stellung der Kartoffeln als Schutzmittel gegen Skorbut ist vollständig sichergestellt. Dies läßt sich auch aus den neuesten Angaben ableiten. In England kamen besonders im Jahre 1917 Fälle in Armenhäusern in Glasgow [Pickens (933) Richard und MacKinnon (933a)] und in Newcastle [Harlan (934)] vor, die auf die obige Tatsache zurückgeführt werden konnten (Kartoffelmangel). In einem Bericht über den Gesundheitszustand der Stadt Manchester (935) waren ebenfalls Skorbutfälle im Frühling desselben Jahres verzeichnet. Ein Leitartikel aus dem British Medical Journal (936) aus dieser Zeit zeigt die ernste Situation und die Gefahren des Ersetzens der Kartoffeln in der Diät durch Reis und Brot. Die Kartoffelmenge, die nötig ist, um vor Skorbut zu schützen, beträgt nach dem Ausschuß der Englischen Royal Society (937) etwa ein Pfund pro Tag. Hess (l. c. 819) demonstrierte den ätiologischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Erkrankung mit der Kartoffelmenge, die in einer Anstalt, die 200 Fälle aufwies, tatsächlich zur Verteilung kam. Lind (938) beschrieb eine Anzahl von Fällen in einem Krankenhaus, in New Victoria (Australien) während G. R. Hopkins (939) 3000 Fälle in Aruba sah, einer kleinen Insel in Holl.-Guyana, die im Jahre 1915 eine Gesamtbevölkerung von 10000 Seelen aufwies. Die Ursache der Erkrankung war eine totale Mißernte in den Jahren 1912—1914. Die Ernährung der Eingeborenen bestand aus Mais, Maisfutter, gesalznem Fisch, kleiner Fleischmenge, meist getrocknet oder gesalzen. Die wohlhabende Bevölkerung der Insel, die frisches Gemüse und Früchte importierten, blieb von der Krankheit verschont. Als die Regenperiode kam und frisches Gemüse der Bevölkerung wieder zur Verfügung stand, verschwand die Krankheit vollständig.

Bei den Truppen kamen während des Krieges wahrscheinlich Tausende von Fällen zur Beobachtung [Hess (939a)] und es ist höchstwahrscheinlich, daß keine einzige Armee davon ganz verschont blieb. Hehir (l. c. 867) beschrieb zahlreiche Fälle bei den indischen Truppen in Mesopotamien, die

den Fleischgenuß infolge von religiösen Skrupeln verweigerten. Turner (940) gibt an, daß 30—50% dieser Truppen an Skorbut erkrankten, und zwar gibt Willcox (l. c. 782) die folgenden Zahlen an:

Im Jahre	1916	11445	Fälle
„ „	1917	2197	„
„ „	1918	825	„

wogegen bei den englischen Truppen nur sporadische Fälle vorkamen. Die Sachlage wurde so ernst, daß von der englischen Regierung ein Gärtnerkorps (941) nach Mesopotamien geschickt wurde, um dort Gemüse jeder Art zu pflanzen und auch Samen zu verteilen, die je nach dem Bedarf gekeimt werden konnten. L. Hill (942) hat einen Skorbutausbruch bei den englischen Truppen in Schottland beschrieben, der auf ein zu langes Kochen von Gemüsen zurückgeführt wurde. Die Krankheit brach dort besonders bei Mannschaften aus, die schwere Arbeit verrichteten.

In Rußland wurde während des Krieges die Krankheit von Hörschelmann (943), bei den russischen Gefangenen in Turkestan von Disqué (944) beschrieben. Börich (945), Chefarzt einer Roten-Kreuz-Station in Rußland, sah selbst 1343 Fälle. In manchen Truppeneinheiten waren 75% der Mannschaften dieser Erkrankung anheimgefallen.

In Frankreich berichtete Harvier (946), daß im Jahre 1917 95% seiner 800 Mannschaften Skorbut bekamen, während zu gleicher Zeit die Erkrankung bei anderen Truppen gleichfalls entdeckt wurde. Benoit (947) sah 63 Fälle bei einer Mannschaft von 350, aber nur von vorübergehendem Charakter, die Kranken erholten sich ohne besondere Behandlung. Auch Mouriquand (948) hat über eine Anzahl von Skorbutfällen in der Armee gesprochen.

Aus der italienischen Armee stehen uns die Berichte von Ferrari (949), Ramoino (950) und Vanutelli (951) zur Verfügung. Dieser letzte Autor sah 200 Fälle von infektiöser Purpura mit hämorrhagischem Skorbut. Gingui (952) sah Fälle im Jahre 1916 bei Truppen, die in hohen Gegenden (1500—2000 m) stationiert waren. Vallardi (953) hatte Gelegenheit, 180 Fälle bei den italienischen Soldaten in Mazedonien zu beobachten, die unter anderen Symptomen Ikterus und Drüsenvergrößerung (wahrscheinlich als sekundäre Infektion aufzufassen) aufwiesen.

Aus Deutschland und Österreich stehen uns von den Militärärzten zahlreiche Berichte zur Verfügung, aus welchen es klar wird, daß viele der Fälle als Purpura oder Rheumatismus diagnostiziert (954) wurden. Die Skorbutfälle im Kriege waren so zahlreich, daß spezielle Abteilungen für Skorbutkranke eröffnet wurden. Schreiber (955) hatte 30 deutsche Kriegsgefangene als Patienten, die an Skorbut litten, der zuerst als ein Purpura rheumatica aufgefaßt wurde. Speyer (956) wurde von den deutschen Behörden nach Bulgarien gesandt, um dort Skorbut zu studieren. Lobmeyer (957) hat ihn in der türkischen Armee beobachtet, es ist aber möglich, daß manche dieser

Fälle durch das Hungerödem oder Beriberi kompliziert waren. Andere Skorbutfälle, die während des Krieges vorkamen, kommen noch im Laufe unserer Ausführungen zur Besprechung. Zu gleicher Zeit mit dem Skorbut der Erwachsenen kamen in Mitteleuropa zahlreiche Fälle von infantilem Skorbut zum Vorschein. Zwar ist es nicht mehr nötig zwischen diesen beiden Skorbutformen zu differenzieren, doch der Übersichtlichkeit halber werden die beiden Formen in unserer Besprechung besonders behandelt.

Entstehungsweise.

Es ist immer lehrreich und auch praktisch wichtig die Diät genau zu kennen, die zu bestimmten Avitaminosen führt. Auch in bezug auf den Skorbut stehen uns einige solcher Daten zur Verfügung. Scherers Bericht (l. c. 908) teilt uns solche über 862 Skorbutfälle in den früheren deutschen Kolonien bei Gruben- und Eisenbahnarbeitern mit, wovon 289 letal endeten. Die Nahrung bestand dort aus einem Kilo weißem Reis und aus zweimal wöchentlichen Fleischzulagen (500 g), fast ohne Obst und Gemüse. Die ersten Symptome kamen nach 5—6 Wochen zum Vorschein. In dem Bulletin of Tropical Diseases (958) begegnen wir einer Beschreibung einer Nahrungszusammensetzung, die zu zahlreichen Skorbutfällen in den Gefängnissen in Burma führten:

Geschälter Reis .	684 g	Gewürze . .	4 g
Bohnen	114 g	Fischpaste . .	14 g
Gemüse	285 g	Salz	7 g
Pflanzenöl . . .	14 g.		

Es zeigte sich dort, daß eine Zulage von Gemüse, Milch, Fleisch oder Fisch wenig Einfluß auf die Erkrankung besaß, wohl aber eine Zulage von Pataten (sweet potatoes). Dyke (959) beschreibt zahlreiche Fälle bei den südafrikanischen Eingeborenen, die zu Kriegsarbeiten nach Frankreich exportiert wurden. Die Krankenzahl betrug 680 bei einer Gesamtzahl von 1700 Mannschaften. Die Diät bestand aus 450 g gefrorenem Fleisch oder Fleischkonserven und 225 g frischem Gemüse. Außerdem wurde Maisfutter oder Reis, Brot und Margarine verabreicht. Gemüse wurde 3 Stunden lang gekocht, was wahrscheinlich an dem Ausbruch der Erkrankung zum Teil schuldig war, außerdem bemerkte Dyke, daß die Eingeborenen 3 Liter Bier, Kaffir genannt, zu sich nahmen, das in Afrika aus gekeimten Körnern bereitet wurde, in Frankreich aber aus dem ungekeimten Mais bereitet wurde. Dieses Bier soll die Eingeborenen in der Heimat vor Skorbut schützen. Comrie (960) war während des Krieges mit englischen Truppen in Nordrußland, wo er Skorbut in den dortigen Gefängnissen beobachtete. Die Krankheit begann nach 4—7 Monaten bei einer Diät, die aus 313 g Mehl oder Zwieback, 205 g Reis, Hafergrütze, Erbsen oder Bohnen, 205 g gefrorenem oder

Konservenfleisch oder gesalzenem Hering bestand; dazu gab es Speck oder Schweinefleisch 50 g, Tee 7 g, Zucker 28 g, Salz 21 g und konservierten Limonensaft 14 g täglich. Von den untersuchten Antiskorbutika erwiesen sich am besten in der angegebenen Reihenfolge: saure Milch, frisches Fleisch, frischer Zitronensaft, gekeimte Erbsen, Fruchtkonserven und gekeimte Bohnen. Stevenson (961) glaubt, daß die Krankheit bei Erwachsenen sich nach 4—8 Monaten entwickelt und daß 200 g gekochtes Gemüse täglich der Erkrankung vorzubeugen vermag. Nach den Angaben von Chick und Dalyell (962) ist ein zu langes Kochen der Gemüse oft an dem Ausbruch von Skorbut schuld. 40 von in dieser Weise entstandenen Fälle kamen in der Pirquetschen Kinderklinik in Wien vor, die 8 Wochen, nachdem das frische Gemüse etwas knapp bemessen wurde, auftraten. Diese Autoren glauben auch, daß ein rasches Wachstum dieser Kinder bei einer sehr kalorienreichen Nahrung das Entstehen des Skorbuts besonders begünstigte. Während und nach dem Kriege kam eine Anzahl von Skorbutfällen auch bei älteren Kindern vor, was früher im Frieden wohl äußerst selten der Fall war. Tobler (963) machte darauf besonders aufmerksam, indem er über 200 solcher Fälle mitteilte. Erich Müller (964) beschrieb eine Anzahl dieser Fälle aus dem Waisenhaus in Rummelsburg bei Berlin, welche auf den Genuß von getrocknetem Gemüse zurückgeführt werden konnten. Weill und Dufourt (965) sahen Skorbut bei Kindern zwischen 2½—6 Jahren in einer Zone, die während des Krieges von deutschen Truppen besetzt war.

Was den Säuglingsskorbut oder die Barlowsche Krankheit anbelangt [vgl. Sammelreferate darüber von Morse (966)], so kommt diese Erkrankung wohl ausschließlich bei künstlich ernährten Kindern vor. Wir verfügen allerdings über einige Angaben, wie z. B. von Netter (967), der Fälle bei Brustnahrung beschrieb, doch bei einer kritischen Besprechung solcher Fälle kommt Hess (l. c. 918) zu dem Schluß, daß diese Angaben nicht sicher sind, obwohl sie theoretisch wenigstens nicht ganz ausgeschlossen sind. Die Ursache der Erkrankung ist in der erhitzten Milch (pasteurisiert oder sterilisiert) zu suchen, wobei das von uns in den früheren Kapiteln Gesagte hier Anwendung finden kann. Das Füttern von künstlichen Milchprodukten wie kondensierter [Giorgi (967a)], homogenisierter oder Dauermilch oder von Kindermehlen als Hauptnahrung [Cheadle und Poynton (968)], führt die Erkrankung herbei. Nach dem Einführen des Soxhletapparats wurde nicht selten die Milch 45 Minuten und länger erwärmt. Die erste eingehende Untersuchung dieser Erkrankung verdanken wir Sir Thomas Barlow (l. c. 35). Von diesem Autor wie auch von Holst und Frölich (l. c. 903) sowie von Looser (969) wurde daraufhin auf die Identität mit dem Skorbut der Erwachsenen geschlossen.

Durch die Arbeiten von Neumann (970) haben wir den kausalen Zusammenhang zwischen dem Kochen der Milch und dem Auftreten des infantilen Skorbuts erkannt. Er beobachtete die Entstehungsweise von Fällen



bei einer Milch, die zuerst in der Molkerei pasteurisiert und am nächsten Tag, vor dem Konsum, in einem Soxhletapparat 10—15 Minuten erhitzt wurde. Neumanns Schlußfolgerungen wurden von Heubner (971) bestätigt und von A. Meyer (972) mit neuen Belegen versehen. Über einige Skorbutfälle mit gekochter Milch wurden auch von Brachi und Carr (973) aus England berichtet. Im Jahre 1898 hat die American Pediatric Society (974) einen Bericht erstattet, worin 356 Fälle gesammelt wurden, sämtliche bei künstlicher Nahrung entstanden. Cheadle und Poynton (l. c.) haben bis 1908 90 solcher Fälle zusammengestellt.

In der neueren Zeit hat sich besonders Hess mit seinen Mitarbeitern mit infantilem Skorbut befaßt. Hess und Fish (975) fanden, daß man Skorbut bei Kindern durch Verabreichen von Milch, die 30 Minuten lang auf 145° F erhitzt wurde, auslösen kann. Durch Zusatz von Antiskorbutika läßt sich der Krankheit vorbeugen. Sittler gibt an (976), daß wenn man Milch 5 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, solche Milch nicht skorbuterzeugend wird. Comby (977) beschrieb 41 Fälle bei Patentmehlen (Kindermehlen), unter welchen sich viele Kinder vorfanden, die mit einer falschen Diagnose gesandt wurden. Epstein (978) berichtet über eine Anzahl von Fällen, die während des Krieges in Prag entstanden. Die benutzte Milch war offenbar einige Male erhitzt worden, wobei Apfelsinen und frisches Obst schwer zu beschaffen waren.

Wir müssen noch die Mehlnahrung als einen ätiologischen Faktor in Betracht ziehen. Bendix (979) beschrieb einen Fall bei mit Kufekes Mehlnahrung verdünnter Kuhmilch, der durch rohe Milch geheilt wurde. Soll auch die Kohlenhydratzulage keine Beschleunigung der Erkrankung zur Folge haben, so wirkt sie doch ungünstig infolge der Milchverdünnung. Hess und Unger (l. c. 656) haben gezeigt, daß Malzsuppe, die unter Alkalizusatz bereitet wird, besonders stark skorbuterzeugend wirkt, während Gerstenberger (l. c. 829) unter Umständen auch eine Heilung damit herbeiführen konnte. Solche Heilungen können auch auf Variationen in der Milchqualität zurückgeführt werden. Fordyce (980) glaubt ebenfalls, daß die Erkrankung auf die Anwendung von Kindermehlen zurückgeführt werden kann; er sah die Krankheit selten im Alter vor 6 Monaten und später als im Alter von einem Jahr entstehen. Außer den hier berührten Tatsachen kommen bei der Entstehung des infantilen Skorbuts die Faktoren in Betracht, die wir bereits bei der Besprechung des Nährwertes der Milch berührt haben, auf welches Kapitel wir den Leser verweisen wollen.

Symptomatologie und Verlauf des Skorbuts.

Das Prodromalstadium des Skorbuts zeichnet sich durch eine eigenartige Hautblässe, Apathie, Traurigkeit, Muskelschwäche und leichte Dyspnoe aus. Die Haut wird gelblich, trocken und schuppend und bedeckt sich, besonders

an den unteren Extremitäten, mit Petechien und größeren lividen Flecken, die durch subkutane Hämorrhagien bedingt sind. Dazu gesellen sich oft Schmerzen in der Lendengegend und den Beinen, die oft als rheumatisch aufgefaßt werden. Nach Sheasby (980a) sollen Schwellungen an Ohrmuscheln oft als Initialzeichen gelten. Hautveränderungen wurden oft beschrieben, so berichtet Taussig (l. c. 932) über ein Exanthem der Beine. Aschoff und Koch (981) beschrieben kleine Hämorrhagien um die Haarpapillen (piqueté scorbutique) und ein Exanthem, das an gewissen Körperstellen lokalisiert ist und besonders in den Skorbutfällen während des Krieges in Rumänien und den Karpathen zur Beobachtung gelang.



Abb. 60. Skorbutisches Hautexanthem. (Nach Aschoff-Koch.)

Ähnliche Hautveränderungen wurden von Rheindorf (982) beschrieben. Wiltshire (983) sah unter den 3000 Skorbutfällen in der serbischen Armee zahlreiche Hautsymptome, die er Hyperkeratosis nennt, ein Zustand, der in 87% seiner Fälle vorkam, ferner ein Exanthem von petechialem Typus, an der Stelle lokalisiert, auf die Aschoff und Koch schon aufmerksam machten. Wiltshire sah auch konische Wucherungen um die Haarfollikel entstehen. v. Niedner (984) beobachtete, daß infektiöse Exantheme bei gleichzeitigem Skorbut oft einen hämorrhagischen Charakter annehmen. Nach der Mitteilung von Sato und Nambu (l. c. 925) ist die Haut sowie das subkutane Gewebe oft ödematös. Es entstehen nach Wassermann (985) an den Schenkeln subkutane, diffuse, schmerzhafte Schwellungen, manchmal nach Speyer (l. c. 956) auch Wadenabszesse. Schwellungen in den Kniekehlen kommen auch vor. Das Zahnfleisch wird dunkelrot, weich und geschwollen,

besonders in der Umgebung von kariösen Zähnen, obwohl dieses charakteristische Zeichen manchmal auch total fehlt. Manchmal wuchert das Zahnfleisch, so daß die Zähne vollständig verdeckt werden. Von Zlocisti (986) wurde auch eine ulzero-gangränöse Stomatitis beschrieben. Aschoff und Koch sahen die Zähne ausfallen mit darauffolgenden Hämorrhagien.

Im späteren Verlauf leiden die Kranken sehr an Dyspnoe und Palpitationen; sie werden leicht ohnmächtig, die Herzschwäche nimmt zu. Die Kranken



Abb. 61. Seiltänzerstellung und Lokalisation des Hautexanthems bei Skorbut. (Nach Aschoff-Koch.)

magern stark ab und die Muskeln werden atrophisch, wobei Kontrakturen nicht besonders selten sind. Scherer (l. c. 908) beschreibt Spitzfußstellung, die er sich infolge einer Blutung entstanden denkt, Aschoff und Koch beschreiben eine charakteristische Stellung, die sie als „Seiltänzerstellung“ bezeichnen.

Richter (987) spricht von Tetanussymptomen beim Skorbut. Es ist nicht ganz klar, ob diese Symptome zum Skorbutbild gehören oder durch Komplikationen, z. B. mit Beriberi, verursacht sind.

Der Puls ist schnell, der linke und rechte Ventrikel oft stark vergrößert. Zu dem Skorbutbilde gesellen sich auch Aszites, dystrophische Ödeme, sub-

periostale Blutungen, blutigseröse Ergüsse im Perikardium, Pleura oder in einem der großen Gelenke. In diesem Stadium begegnen wir auch hartnäckigen Diarrhoen mit blutig-serösen Entleerungen. Manchmal kommt es zum Ikterus, wie von Scherer (l. c. 908) und auch von Urizio (988) mitgeteilt wurde. Der Tod tritt oft infolge von Komplikationen infektiöser Natur auf, obwohl auch die Todesursache vom Herzen ausgehen kann.

Vergesellschaftung mit der Hemeralopie (Nyktalopie = Nachtblindheit) wurde von Zak (989) bei russischen Kriegsgefangenen beobachtet. Hift (990) war imstande diese Skorbutkomplikationen durch eine Lebertherapie zu beseitigen, was vielleicht anzeigt, daß der Zustand des Skorbuts in diesen Fällen noch durch eine andere Avitaminose kompliziert war. O'Shea (991) sah 300 Fälle von Hemeralopie bei englischen Truppen, wovon bei 22 Fällen der Augenhintergrund untersucht wurde; in drei dieser Fälle wurde als einzige Veränderung eine gewisse Blässe des Hintergrundes beobachtet. Netzhautveränderungen beim Skorbut wurden ebenfalls von Kitamura (992) untersucht.

Infantiler Skorbut.

Infantiler Skorbut entsteht zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat, seltener früher oder später, und zwar wurde von Hess (l. c. 918) außer der akuten Form eine subakute und eine latente Form differenziert, eine Auffassung, die ebenfalls von Miller (993) akzeptiert wurde. Die subakute Form ist nicht sehr gut definiert, aber das Wachstum hört auf. Außer der etwas abnormen Hautfarbe und manchmal einem Ödem der oberen Augenlider sieht man keine weiteren pathologischen Zeichen. Das Kind ist jedoch launisch und die unteren Glieder sind etwas druckempfindlich. Die Kniereflexe sind fast immer deutlich akzentuiert. Alle diese Symptome lassen sich prompt durch Anwendung von Antiskorbutika beseitigen, wobei auch das Wachstum nach Hess (l. c. 461) wieder auftritt.

Die latente Form ist noch weniger ausgesprochen, aber die Kinder erholen sich in auffälliger Weise nach der Darreichung von Antiskorbutika. Die latente Form soll nach Hess besonders in Städten vorkommen, wo die Milch pasteurisiert in den Handel kommt. Es braucht nicht besondern hervorgehoben zu werden, daß diese weniger deutlichen Formen des infantilen Skorbuts viel öfter als die akuten Formen vorkommen. Ein chronischer Skorbut bei einem älteren Kinde mit Knochendystrophie, schmerzhaften Paraplegien, Kachexie, Anämie, absoluter Anorexie, aber ohne Blutungen, wurde von Franchetti (994) beschrieben.

Als initiale Symptome werden Muskelschwäche, Anämie und Appetitmangel verzeichnet. Eine Schmerzhaftigkeit der Beine tritt auf, das Kind hält die Beine unbeweglich und schreit beim Berühren auf. Dieses Verhalten erinnert nach den Angaben von Comby (995) an Pseudoparaplegien. Oft

sieht man Schwellungen, manchmal nur an einer Extremität, die periostalen Charakter besitzt, speziell an den Tibien. Die Knochenveränderungen bleiben nach Frank (995a) oft noch ein Jahr bestehen. Mitunter wurden Schwellungen in den Muskeln, durch Blutungen verursacht, beobachtet. Die Haut an den beiden Fußrücken ist oft ödematös, während die Haut oberhalb der Schwellungen blaß aussieht. Beim Vorhandensein der Zähne gesellen sich die charakteristischen Zahnfleischzeichen hinzu. Die schwammigen, blutenden Schwellungen werden in manchen Fällen ulzerös, die Zähne können lose werden und auch ausfallen. Sehr charakteristisch ist die Oligurie, die von Gerstenberger (996) beschrieben wurde, seltener Hämaturie. Die Temperatur bleibt normal, nur selten steigt sie auf 39° C infolge von Blutresorption nach erfolgten Blutungen (Barlowfieber). Der Tod kann, wenn keine therapeutischen Maßnahmen erfolgen, infolge von Herzschwäche und Blutungen eintreten. Initiale Phasen des Skorbuts wurden von Cozzolino (997) beschrieben. Er empfiehlt eine häufige Inspektion des Zahnfleisches zwecks rascher Erkennung der Krankheit.

Ein Ekzem wurde von Hess (l. c. 918) in 8 Fällen beobachtet. Einmal kam ein symmetrisches Erythem zur Beobachtung, das sehr stark an ein Pellagraerythem erinnerte. Exophtalmus infolge von Blutungen wurde von Cheadle und Poynton (l. c. 968) wie auch von Zilva und Still (l. c. 456) beobachtet. Er soll häufiger am linken Auge vorkommen. Schödel und Naumwerk (998) haben eine Vergrößerung des rechten Herzens beobachtet, während Hess (999) auf das ziemlich häufige Auftreten von Polypnoe und Tachykardie hinwies, wahrscheinlich durch Läsionen am Pneumogastricus bedingt. Erdheim (1000) beschreibt ebenfalls Herzläsionen bei der Barlowschen Krankheit.

Diagnose.

Aus dem in vorigen Abschnitten Gesagtem ergibt sich ohne weiteres das klinische Bild des Skorbuts, welches infolge der neuerdings möglichen Differentialdiagnose durch Verabreichen des C-Vitamins sich noch einfacher erkennen läßt. Veränderung der Gesichtsfarbe, follikuläre Veränderungen in der Haut, Petechien, subkutane Blutungen, Hemeralopie, Zahnfleischerkrankung, Gefühl der Ermüdung und Kurzatmigkeit, schneller Puls (etwa 140), sind besonders charakteristisch. Die Erkrankung kann mit Rheumatismus und vielleicht mit manchen hämorrhagischen Diathesen (Purpura) verwechselt werden. Zur Entscheidung dient hier die Anamnese sowie der Erfolg der Vitamintherapie. Manchmal ist die hämatologische Untersuchung des Blutes für die Diagnose von Wert, die nach Rosin (1001) jedoch meistens ein unspezifisches Bild einer Anämie ergibt. Die sogenannte „Tibialgia" von v. Schrötter wird von Labor (1002) ebenfalls als Skorbut angesprochen.

Was die Diagnose des infantilen Skorbuts anbelangt, so wurde oft die von Fränkel (1003) bei der Röntgenaufnahme der Knochen beschriebene

„weiße Linie“ als charakteristisch angesprochen. Sie stellt einen Schatten dar, welcher an den Epiphysenenden der langen Knochen sichtbar ist. Dieses Zeichen wurde ebenfalls von Brown (1004) und von vielen anderen Autoren beobachtet; Hess jedoch (l. c. 918) glaubt nicht, daß ihm eine diagnostische Bedeutung zukommt. Er konnte diesen Schatten auch in Skorbutfällen sehen, die schon lange geheilt waren. Hess und Unger (l. c. 759) haben eine Kapillarenresistenz-Reaktion zur Diagnose des Skorbuts eingeführt, die darin besteht, daß man den Arm mit einer Aderpresse 3 Minuten lang komprimiert, worauf beim Skorbut petechiale Flecken zum Vorschein kommen.

Hämatologie. Über das Blutbild haben eine Anzahl von Autoren ihre Erfahrungen mitgeteilt, doch scheint es nicht, daß spezifische Befunde erhoben wurden. Auf diesem Gebiete begegnen wir den Arbeiten von Labor (1005), Leitner (1006), Brandt (1007), Wassermann (1008) und Benoit (1009); dieser letzte Autor erhob Befunde bei 63 Erwachsenen. Hess und Fish (l. c. 975) machten hämatologische Studien bei der Barlowschen Krankheit, untersuchten auch die Gerinnungszeit des Blutes, welche normal ausfiel.

Was die Chemie des Blutes anbelangt, so wurde der Zuckergehalt in einigen Fällen von Rolly und Oppermann (1010) wie auch von Schumm (1011) bestimmt und fast normal gefunden. Hess und Killian (1012) bestimmten den Kalzium-, Zucker-, Harnstoffgehalt des skorbutischen Blutes sowie das diastatische Vermögen und das Kohlensäurebindungsvermögen. Sie fanden eine mäßige Azidose, geringeren Kalziumgehalt (anders als bei der Rachitis), im übrigen wurden normale Werte erhalten.

Stoffwechselversuche. Baumann und Howard (1013) haben einen Fall von Skorbut der Erwachsenen auf den anorganischen Stoffwechsel untersucht. Die Chlor- und Natrium-Bilanzen waren negativ und gestalteten sich nach Zusatz von Antiskorbutika nicht viel günstiger. Der Schwefelstoffwechsel bei Erwachsenen wurde auch von Labbé, Haguinea und Nepreux (1014) untersucht und ziemlich abnorm gefunden. Der untersuchte Fall befand sich vielleicht im Stadium der Rekonvaleszenz und zeichnete sich durch eine große Harnstoffausscheidung aus, was vielleicht auf die Auflösung der Ödeme hindeutet. Versuche von Lust (1015) und besonders von Lust und Klocman (1016) wurden bei einem älteren Kinde ausgeführt. Das Kind zeigte eine Retention von allen anorganischen Bestandteilen, die nach erfolgter Heilung ausgeschieden wurden, dies gilt vor allem für das Kalzium. Diese Angaben, die zuerst etwas unsicher aussahen, scheinen sich jetzt zu bestätigen. Was den Kalziumstoffwechsel anbelangt, so wurden die obigen Resultate von Moll (1017) bestätigt. Frank (1018) führte Versuche in 2 Fällen aus, in akutem Stadium wurde Kalzium retiniert, welches in der Rekonvaleszenz wieder zur Ausscheidung gelangte.



Anatomo-Pathologie des Skorbuts.

Eine vorzügliche Monographie darüber finden wir in dem Werk von Aschoff und Koch (l. c. 981) sowie in einer älteren Arbeit von v. Samson-Himmelstiern. Schwere Fälle ausgenommen kommen oft guternährte Leichen zur Sektion. Das Unterhautgewebe ist besonders an den Extremitäten mit blutig-seröser Flüssigkeit diffus imbibiert. Dabei sind zerstreute Blutextravasate, frische und alte, zu sehen. Die Adduktorenseite der Beine zeigt mehr Blutungen als die Abduktorenseite, die Blutungen im Muskel selbst sind jedoch selten. Blutungen werden ferner in dem Periost, besonders an der Tibia und bei jüngeren Individuen an der Epiphysengrenze der langen Knochen und an den Knorpelgrenzen der Rippen beobachtet. Knochenuntersuchungen bei Erwachsenen wurden nur spärlich angestellt, es scheint aber, daß auch hier Loslösungen des Knorpels (Frakturen) zustande kommen. Oft wird Rosenkranz wie bei der Rachitis beobachtet. Vergrößerung des rechten und linken Herzventrikels mit fettiger Degeneration des Herzmuskels wurde konstatiert. Die meisten Organe wurden von Aschoff und Koch mikroskopisch untersucht. In den Knochen wurde Osteoporosis und ein Schwund der Osteoblasten gefunden. Drüsen der inneren Sekretion wurden ebenfalls untersucht, aber nichts Besonderes darin entdeckt. Nebennieren z. B. zeigten nur einen höheren Lipoidgehalt. Feigenbaum (1019) fand Hämorrhagien im Rückenmark, Scherer (l. c. 908) Blutungen in der Dura und Pia sowie Bindegewebswucherungen in der Leber.

Ekchymosen finden sich oft an der Pleura, seltener im Peritoneum, in schweren Fällen in den Lungen. Blutig-seröse Ergüsse im Perikardium und Pleura und seltener Aszites waren die Befunde von Johnson Smith (1020).

Barlowsche Krankheit. Die pathologischen Befunde wurden von Fränkel (1021) beschrieben. Die Knochen kamen bei der infantilen Form viel öfter zur Untersuchung. Das Periost ist blutreich und verdickt, doch frei von kleinzelliger Infiltration; zwischen dem Periost und dem Knochen finden sich ausgebreitete Blutungen. An den Diaphysenenden der langen Knochen verliert das Knochenmark seinen lymphoiden Charakter und stellt hier ein zellarmes, retikuläres und gefäßarmes Gewebe dar, welches sich an gefärbten Schnitten wegen seiner Zellarmut durch die helle Farbe kennzeichnet („Helles Mark"). Diese Entartung des Knochenmarkes ist spezifisch für den infantilen Skorbut und verhindert die normale Ossifikation. Die Knochenneubildung ist herabgesetzt oder völlig aufgehoben und das fertige Knochengewebe ist atrophiert, speziell an den Ossifikationszonen. In seltenen Fällen wurden Blutungen unter der Dura gefunden, ferner in manchen Gelenken, in den Lungen, Milz und in den Nieren. Wie wir bereits beim experimentellen Skorbut der Meerschweinchen vermerkt haben, ist von Hess und Unger (l. c. 378) gezeigt worden, daß ein skorbutischer Rosenkranz durch Verabreichung von C-Vitamin geheilt werden kann.

Man ersieht daraus, daß die oft in der Literatur begegnete Komplikation des Skorbuts durch rachitische Zeichen mitunter vielleicht auf den obigen Umstand zurückgeführt werden kann. Durch Untersuchungen am Knochen lassen sich aber die Skorbutläsionen sehr gut von den Rachitisläsionen unterscheiden. Bei Rachitis finden wir ein breites Band von osteoidem Gewebe, welches an den Epiphysenenden gebildet wird, ein breites Band von ungenügend verkalktem Knorpel, welches niemals beim Skorbut zur Beobachtung kommt. Beim Skorbut ist das Wachstum der Knochenosteoblasten stark gehemmt; findet aber Wachstum statt, dann geht es in normaler Weise vor sich. Außer-



Abb. 62. Skorbutischer Rosenkranz beim Kinde. (Nach Hess.) (Aus Hess, Scurvy, Past and Present. Durch die Güte von Verleger J. B. Lippincott.)

dem finden wir einen Unterschied in der Zahl der kleinen Blutgefäße im Knorpelgewebe und im Mark, die beim Skorbut sehr spärlich, bei Rachitis aber viel zahlreicher vorkommen. Hess (1022) sah außerdem eine Degeneration der Vorderhörner des lumbaren Rückenmarks.

Bahrdt und Edelstein (1023) analysierten die verschiedenen Organe beim infantilen Skorbut. Das Knochenmark war arm an Trockensubstanz, Kalzium und Phosphor. Derselbe Befund wurde ebenfalls für die Muskeln erhoben, für die anderen Organe wurden normale Zahlen erhalten.

Therapie.

Nachdem wir schon den antiskorbutischen Wert verschiedener Nahrungsmittel besprochen haben, brauchen wir hier nicht mehr auf diese Daten ein-

zugehen. Unter der Anwendung von Antiskorbutika gehen in den meisten Fällen die Symptome nach 2 Wochen zurück. Ja sogar ernste Symptome wie Hydroperikardium und Hydrothorax lassen sich sehr gut therapeutisch beeinflussen. Doch kann es, wenn die Fälle zu weit vorgeschritten sind, zu Mißerfolgen kommen. Paget (1024) behandelte 133 Skorbutfälle mit Kamelmilch mit gutem Erfolg und Nobel (1024a) infantilen Skorbut mit konzentrierter Kuhmilch. Von Zitronensaft scheinen schon 24 ccm täglich zu genügen, um prophylaktisch zu wirken. Auch gekeimte Erbsen und Bohnen wurden, wie wir bereits gesehen haben, in der Praxis angewandt. Sie wurden von Wiltshire (l. c. 806) bei serbischen Soldaten mit vorzüglichem Erfolg zunutze gezogen. Die Behandlung von postskorbutischen Zuständen wurde von Schulhof (1025) beschrieben.

Was die Therapie der Barlowschen Krankheit anbelangt, so besteht sie in der Zufuhr von ungekochter oder eingedickter Milch (l. c. 1024a), Orangeschalenextrakten, Tomatenkonserven (Hess und Unger l. c. 668), ferner durch Fruchtsäfte (Delille 1026) in natürlichem Zustande. Hess und Unger (l. c. 637) berichteten über gelungene intravenöse Therapie mit neutralisiertem Apfelsinensaft. Harden, Zilva und Still (1027) haben die Zitronendauerpräparate, R. Hamburger und Stransky (629b) Gemüsetrockenpulver mit gutem Erfolg bei der Kinderbehandlung benutzt.

Was die Therapie durch Bluttransfusion anbelangt, so erwies sich das Blut in Händen von Hess (l. c. 918) als nicht sehr reich an C-Vitamin, denn zu Heilungszwecken mußten große Blutmengen angewandt werden. Auch Ruecks (1028) Resultate damit gestalteten sich nicht viel sicherer. Mit einem gutgewählten Antiskorbutikum ist die Heilwirkung dagegen fast magisch. Schon in 24—48 Stunden ist der Heileffekt sehr deutlich zu sehen.

Ernährungskrankheiten bei Kindern vom Avitaminosentypus mit noch unklarer Ätiologie.

Rachitis.

Diese überaus wichtige Volkskrankheit entsteht vorwiegend im ersten und zweiten Lebensjahre infolge mangelhafter Ernährung. Allerdings wurde während des letzten Krieges die Erkrankung fast in jedem Alter angetroffen, so daß sich die Grenzen zwischen der eigentlichen Rachitis, Rachitis tarda und Osteomalazie fast verwischt haben. Wie wir sehen werden, genügt manchmal, auch unter den besten hygienischen Verhältnissen, schon die unzweckmäßige Nahrung allein, um die Erkrankung auszulösen, doch soll die Rolle anderer Faktoren wie Luft- und Lichtinsuffizenz nicht in Abrede gestellt werden. Im großen und ganzen wächst die Zahl der Rachitisfälle mit der

Abnahme der natürlichen Ernährungsweise und der Zunahme der künstlichen Ernährung der Säuglinge. Je weiter sich die Kindernahrung von der Norm (Brustmilch) entfernt, je weniger sie dem Alter des Kindes entspricht, desto schwerer gestalten sich die Symptome der Rachitis. Diese Erkrankung verläuft chronisch und ist an sich nicht lebensgefährlich, prädisponiert aber zu Infektionen besonders der Atmungsorgane.

Rachitis kommt überall vor, besonders in der gemäßigten Zone, ist seltener im Norden (Island, Grönland, Norwegen), selten in den Tropen (Ostindien, China, Japan), auch nicht häufig in Süditalien und Spanien. Überhaupt kommt Rachitis seltener in Ländern vor, wo die Brusternährung zur Regel gehört, häuft sich dagegen infolge der künstlichen Ernährung der Säuglinge in den großen industriellen Zentren. Irgend ein Rasseneinfluß läßt sich kaum nachweisen: so z. B. leiden Neger und Süditaliener oft in den Vereinigten Staaten an Rachitis, während sie in ihrer Heimat davon verschont bleiben [Cautley (1029) und Strongman und Bowditch (1029a)]. Die oft beobachtete Rassenempfindlichkeit kann ebensogut auf diätetische Gewohnheiten zurückgeführt werden. Kondensierte Milch nebst Mehlpräparaten sowie eine einseitige Mehlnahrung führt fast regelmäßig zur Entwickelung der Rachitis, dagegen entsteht die Krankheit viel seltener bei brusternährten Kindern. Gekochte Milch an sich soll nach Dennett (1030) keine Gefahr der Rachitis mit sich bringen. Doch kann auch die Brustmilch mitunter als insuffiziente Nahrung fungieren, besonders bei unzweckmäßiger Ernährung der Mutter; wir haben ja analoge Fälle bei anderen Avitaminosen, speziell bei der Beriberi gesehen.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß Rachitis dann entsteht, wenn in der Nahrung gewisses, für den normalen Stoffwechsel unentbehrliches Vitamin fehlt oder in ungenügender Menge vorhanden ist. Doch kommen wir auf manche komplizierende Faktoren noch bei der Ätiologie zu sprechen. Die hier fehlende Substanz befindet sich in guter Brustmilch, auch im Lebertran, fehlt dagegen in gewissen Milchpräparaten und in den Mehlen. Es handelt sich hier weder um Fett-, Protein- oder Kalkmangel an sich, wie vielfach behauptet wurde, sondern um ein Vitamin, das wir antirachitisches Vitamin nannten, das dem A-Vitamintypus angehört oder sogar damit völlig identisch ist. In welcher Weise das Fehlen des A-Vitamins alle die bekannten Zeichen der Rachitis auslöst, ist zur Zeit unbekannt und wir befinden uns auf demselben unsicheren Boden wie bei der Erklärung aller anderen Avitaminosen.

Vorkommen.

Nach den neubekannten Tatsachen ist es unwahrscheinlich, daß die Krankheit an irgend ein bestimmtes Alter gebunden ist, obwohl es als sicher erscheint, daß in der Periode des größten Knochenwachstums die Erkrankung sich am ehesten einstellt. Rachitis ist äußerst häufig und wir brauchen hier

nur zwei Angaben anzuführen, um das hier Gesagte zu illustrieren. Schmorl (1031) gab an, daß unter den Kinderleichen, die unter dem Alter von 4 Jahren zur Sektion gelangten, 90 % rachitische Zeichen aufwiesen. Schwartz (1032) sah unter 4944 von ihm untersuchten Kindern 15 % Craniotabes im ersten Lebensjahr, 35 % zeigten Rosenkranz (wovon 13 % im ersten Lebensmonat). Auch kongenitale Rachitis wurde mit Sicherheit beobachtet [Kassowitz (1032a)]. Méry und Parturier (1033) sahen einen Fall bei einem 6-wöchentlichen Kinde. Wieland 1034) hat ebenfalls darüber berichtet, doch (1035) glaubt er nicht an die Existenz der angeborenen Rachitis. Sinclair (1036) und Carr (1036a) glauben, daß Frühgeburten besonders leicht der Rachitis anheimfallen, indem das nötige Reservematerial noch nicht vollständig bereitet worden ist. Hamilton (1037) hat Kraniotabes im zweiten Lebensmonat bei Frühgeburten beschrieben. Retterer und Fisch (1038) beschrieben einen Fall von kongenitaler Mikromelie, den sie als Rachitis auffaßten. Da die Rachitis in jedem Alter vorkommen kann, so sind die Fälle von angeborener Rachitis nicht rätselhaft, die Mutter kann während der Schwangerschaft ebenfalls an Mangel an A-Vitamin leiden, weil dann die Bedürfnisse größer sind als im Normalzustande. Unter den Fällen von Osteogenesis imperfecta befinden sich aller Wahrscheinlichkeit nach solche, die der kongenitalen Rachitis anzureihen sind. Andere dagegen müssen wohl als eine angeborene Osteoporosis mit Assimilationsfehler des Kalziums angesehen werden. Ostheimer (1039) beschrieb einen Zustand bei Kindern, Fragilitas ossium genannt, welcher an Osteoporosis (Kalkmangel) erinnerte und welcher sich weder durch eine Kalzium- noch durch Lebertrantherapie beseitigen ließ, wohl aber durch den Diätwechsel der Mutter. Er glaubt, daß diese Erkrankung durch eine Stoffwechselstörung der Mutter bedingt war. Ein Fall von Osteogenesis imperfecta wurde von Bookman (1040) mitgeteilt. Hier wurde als Therapie Kalziumlaktat und Lebertran angewandt, der Erfolg war ein guter, es ist aber nicht ganz klar, welchem von diesen beiden Mitteln es zuzuschreiben ist. Noch besser erholte sich dieses Kind bei Brustmilch. Ein weiterer Fall von derselben Krankheit wurde von McClanahan und Willard (1041) mitgeteilt bei einem Kinde, das mit multiplen Frakturen zur Welt kam, ein anderer Fall wurde nach Schabad (1042) mit Lebertran gebessert.

Bedeutungsvoll für unsere Frage ist die Rachitis bei natürlich ernährten Kindern. Über so einen Fall berichtete Brade-Birks (1043) und in diesem Zusammenhange haben Hess und Unger (1044) die Diät der Negerfrauen in New York in einem Bezirk kontrolliert, wo die Kinder sehr stark an Rachitis leiden. Die Diät wurde als sehr unzureichend angesehen.

Die mangelhafte Ernährung in Europa während des Krieges, speziell in den zentraleuropäischen Staaten, hat nach den Angaben von Japha (1045) eine starke Vergrößerung der Zahl der Rachitisfälle mit sich gebracht. Die Sterblichkeit im Rachitisalter infolge von direkt auf diese Krankheit

zurückzuführenden Lungenkomplikationen hat sich nach den Angaben von Engel (1046) erheblich vergrößert. Weiß (1047) berichtete, daß 90% der nach dem Jahre 1917 geborenen Kindern in Wien an Rachitis litten, wobei auch Kinder wohlhabender Eltern nicht davon verschont wurden. Die Erkrankung erschien hauptsächlich bei Kindern im Alter von 1—4 Jahren. Zu demselben Ergebnis für Deutschland gelangten Adams und Hamilton (1048). Rachitis im späteren Kindesalter wurde von Schlee (1049), Stetter (1050) und Sauer (1050a) in Deutschland und von Sutton (1051) bei australischen Schulkindern beschrieben und die Literatur darüber von Frangenheim (1051a) zusammengestellt. Schlattersche Krankheit, die in einer Abtrennung der Epiphysen der langen Knochen und anderen ähnlichen Frakturen besteht, wurde bei einem 13jährigen Knaben von W. Müller (1052) und ein ähnlicher Fall von Paus (1052a) beschrieben und als Spätrachitis aufgefaßt. Wir führen hier diese Fälle an, da sie uns in ganz natürlicher Weise in das Gebiet der Osteomalazie führen.

Die Bedeutung der Rachitis bei Kindern für das weitere Leben ist wahrscheinlich unterschätzt worden. Außer der Möglichkeit von permanenten Knochendeformitäten, auf deren Bedeutung von Park und Howland (1052b) und von Brusa (1052c) hingewiesen wurde, hat die Erkrankung nach den Angaben von Engel (1053) einen Einfluß auf das Wachstum der Kinder, vielleicht auch auf die geistige Entwickelung. Nach Karger (1054) sind diese Kinder wenig tätig und geistig wenig entwickelt. Léri und Beck (1055) untersuchten in dieser Beziehung die französischen Soldaten und sahen, daß solche, die in der Kindheit an Rachitis litten, außer anatomischen Veränderungen geistig stumpf und gegen körperliche Anstrengung wenig resistent waren.

Symptomatologie und Diagnose.

Rachitis ist vorwiegend eine Erkrankung der Knochen, doch muß sie als eine allgemeine Stoffwechselstörung aufgefaßt werden. Die Kinder zeigen einen schwachen Muskeltonus, schwitzen sehr stark, besonders an der Kopfhaut. Die Kinder fangen in diesem Zustande erst spät zu laufen an. Die Fontanellen bleiben länger als gewöhnlich offen und der Verlauf der Krankheit kann einigermaßen durch Messen der Öffnung kontrolliert werden. Schwellungen der Knorpelenden der Rippen (Rosenkranz) sind leicht zu palpieren und manchmal auch ohne dies sichtbar. Nach Juaristi (1056) sind die Augen bei den Rachitikern runder und zeigen mehr von der Sklera, durch Knochenveränderungen im Augenhintergrunde bedingt, der Penis ist lang und hängt schlaff nach unten. Wahrscheinlich ist auch die Verzögerung der Entwickelung der Zähne für die Rachitis charakteristisch, die Emaille ist oft mangelhaft und mit grünlichem Belag bedeckt, worauf eine Anzahl von Autoren (1056a) hingewiesen haben. Auch gestaltet sich [Lichtenstein (1056b)] die Geschmacksempfindung bei Rachitikern abnorm. Auf die Zähne kommen

wir übrigens noch in einem speziellen Kapitel zu sprechen. Verschiedene andere Symptome, durch einen geringen Muskeltonus bedingt, wurden ebenfalls beschrieben. Man beobachtet charakteristische Schädelformen und die typischen Knochenverbiegungen, die rachitischen Ursprungs sind.

Was die Diagnose anbelangt, so bietet sie keine große Schwierigkeit. Die Differenzierung vom Skorbut wurde schon bei der letzten Krankheit erwähnt. Schwieriger gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen der Rachitis und manchen pseudorachitischen Erscheinungen wie Osteoporose. Hier kann vielleicht in einigen Fällen das Röntgenbild von Nutzen sein, außerdem der Erfolg der Vitamin- verglichen mit der Kalktherapie.

Anatomo-Pathologie und die chemische Pathologie der Rachitis.

Eine übersichtliche und glänzende Darstellung dieses Kapitels finden wir in dem Werk von v. Recklinghausen (1057). Das wesentliche Merk mal der Rachitis ist das Verharren des Knorpels im unverkalkten Zustande. Der rachitische Knochen ist durch seinen abnorm geringen Erdalkaligehalt gekennzeichnet. Die Ablagerung von Kalksalzen ist in denjenigen Skeletteilen gehindert, die während des normalen Wachstums solchen aufnehmen und zwar geschieht es nach Schmorl (1058) im gesamten Skelett. Eine intensiv gesteigerte Resorption des bereits verkalkten Knochens gehört nicht zu dem Bilde der Rachitis, charakterisiert dagegen die experimentelle Pseudorachitis. Bei der Untersuchung des rachitischen Knochens fällt das Überwiegen des Knorpels über das Knochengewebe auf, so findet Dibbelt (1059) im normalen Knochen 29,4 % Knorpel, bei der Rachitis dagegen 71,3 %. Nach Schmorl (l. c. 1058) findet ebenfalls eine abnorme Bildung des osteoiden Gewebes statt. Wichtige Veränderungen im Knochenmark wurden von Marfan, Bardouin und Feuillé (1060) aufgefunden. Markzellen wurden an Stellen entdeckt, an welchen sie normalerweise nie vorkommen. Diese Zellen werden später durch fibroide Zellen ersetzt, mit einer Wucherung der Knorpelzellen. Durch diesen Vorgang wird die Störung in der Funktion der Osteoblasten erklärt. Hutinel und Tixier (1061) haben die obigen Angaben bestätigt. Kassowitz (1062) fand im Knochen, der sich im starken Wachstum befand, verstärkte Blutfülle an den Epiphysengrenzen, die eine Proliferation der Knorpelzellen verursacht und den normalen Ossifikationsvorgang stören soll. Heubner (1063) und Pommer (1064) finden dagegen keine Entzündung, sondern nur eine scheinbar abnormale Proliferation des Knorpelgewebes. Ribbert (1065) sah auch einen reichlichen Knorpelzellenuntergang. Außer in den Knochen wurden von Hagenbach und Burckhardt (1066), Bing (1067) wie auch von Banu (1067a) in schweren Fällen Muskeldystrophien aufgefunden. Nach Mohr (1068) leidet bei der Rachitis außer den Muskeln auch das Zentralnervensystem. Von den Drüsen der inneren Sekretion wurde durch du Castel (1069) die Thymus untersucht und hypertrophisch

gefunden. Stölzner (1070) fand die Nebenniere klein mit einem geringen Adrenalingehalt, während Cattaneo (1071) dies nicht bestätigen konnte.

Was die chemischen Befunde anbelangt, so gibt Dibbelt (l. c. 1059) die folgende Zusammensetzung für den normalen und rachitischen Knochen an:

	Normal	Rachitisch
Fett	1,89	7,50
$Ca_3(PO_4)_2$	57,38	15,11
Mg-Phosphat	1,72	0,78
$CaCO_3$	8,95	3,15
Andere Salze	0,83	2,20

Gaßmann (1072) findet folgendes:

	Normal	Rachitisch
CaO	24	21
P_2O_5	33	30
CO_2	3	2,75
MgO	0,10	0,53—0,74

Im rachitischen Knochen wurden außerdem 5% von organischer Substanz gefunden. Ähnliche analytische Resultate wurden auch von Schabad (1073) erhalten. Simonini (1074) sah auch Beziehungen zwischen dem Ca-Gehalt der Knochen und der Zähne beim rachitischen Kinde. Rost (1075) fand den Wassergehalt des rachitischen Knochens höher als bei normalem, den Aschegehalt der Rippen und der Vertebra dagegen um 20—69% niedriger. Aschenheim und Kaumheimer (1076) fanden in schweren Fällen den Kalkgehalt der Muskeln vermindert. Der Kalkgehalt des Blutes wurde von Aschenheim (1077) schwankend, der des Serums durch Denis und Talbot (1077a) niedrig gefunden. Nach Howland und Kramer (1077b) wurde bei Rachitikern der Kalkgehalt des Serums oft normal, dagegen der Phosphorgehalt stets niedrig gefunden. Der Zuckergehalt der Zerebrospinalflüssigkeit wurde von Suzuki (l. c. 894) vermindert gefunden.

Stoffwechsel.

Nach Dibbelt (1078) ist bei der Rachitis die Ausscheidung der Salze mit dem Kote erhöht, im Harn dagegen vermindert, mitunter ganz fehlend. Tritt Heilung ein, so finden wir zuerst eine Hyperretention von Kalksalzen mit gleichzeitig vergrößerter Ausscheidung im Harn. Da seinerzeit die Ätiologie der Rachitis mit der Kalziummenge in der Nahrung in Beziehung gebracht worden ist, suchte Denton (1079) zu finden, wie groß der Ca-Bedarf bei Kindern eigentlich ist. Aron (1080) bemühte sich um den Nachweis, daß die Milch und speziell Frauenmilch eine Kalkmenge enthält, die gerade den unteren Bedarf deckt. Gleichen Zwecken dienten auch die Analysen der Frauenmilch, die von Schabad (1081) unternommen wurden. Orgler (1082)

hat die Schlußfolgerungen von Aron abgelehnt und seine Resultate auf eine fehlerhafte Berechnung des Kalkbedarfes zurückgeführt. Cronheim und Erich Müller (1083) haben den Mineralstoffwechsel der normalen und rachitischen Kinder miteinander verglichen und keine weitgehenden Unterschiede gefunden. In den Fällen von Aron war vielleicht die eigentliche Stoffwechselstörung vorüber. Während die Annahme einer zu geringen Kalkmenge sich im allgemeinen nicht bestätigen ließ, ist die geringere Ausnutzung des Kalkes bei den Rachitikern zur Tatsache geworden, die durch zahlreiche Arbeiten von Schabad (1084) und anderen Autoren eine feste Stütze erhielt. Schabad (1085) hat auch den Phosphorstoffwechsel in Betracht gezogen und ihn in verschiedenen Stadien der Rachitis und Rekonvaleszenz miteinander und mit normalen Zahlen verglichen. Die untersuchten Kinder befanden sich in verschiedenem Alter, und zwar bei Brust- und Kuhmilchnahrung, und wurden mit normalen Kindern verglichen. Die erhaltenen Zahlen folgen:

Diät	Zustand und Alter	P_2O_5-Ausscheidung Total g	Harn g	Das Verhältn. d. ausgeschiedenen P_2O_5 zu d. gegebenen Menge Total	Harn	Verteilung von P_2O_5 Harn	Kot	Überschuß im Kot im Verhältnis zu $Ca_3(PO_4)_2$ CaO	P_2O_5
Brustnahrung .	Normal 4—5 M.	0,023	0,018	65,3	52,8	80,6	19,4	64,8	—
	Progr. R. 5—13 M.	0,034	0,021	122,2	72,2	60,8	39,2	52,8	—
Kuhmilch . .	Normal 3—6 M.	0,214	0,119	70,7	45,1	65,2	34,8	77,8	—
	R. 5—8½ M.	0,186	0,077	94,6	39,3	39,3	60,7	14,1	—
Ältere Kinder bei Mischkost	Normal 4—5 J.	0,15	0,102	80,3	51,5	64,4	35,6	22,0	—
	R. 4 J.	0,091	0,04	102,1	44,9	44,1	55,9	—	39,8
Floride Rachitis	1—31 M.	0,178	0,069	71,8	27,5	38,2	61,8	(16,5)	23,3
Rekonvaleszenz	2½—8 J.	0,103	0,077	65,5	48,7	74,4	25,6	35,6	(64)

In neuerer Zeit wurden ausgedehnte Stoffwechselversuche bei Rachitikern von Schloss (1085a) ausgeführt.

Nach Flamini (1086) beträgt die CaO-Ausscheidung bei normalen Kindern im Harn 0,125 g pro Tag, bei rachitischen 0,05 g, bei einer Einnahme von 3,4 g pro Tag. Peiser (1087) fand ebenfalls die Ca-Bilanz negativ. Von Schwarz (1088) wurde der N- und S-Stoffwechsel beim rachitischen Zwergwuchs und von Schabad (1089) der Mineralstoffwechsel bei Rachitis tarda bestimmt. Die Ergebnisse von Schabad über die mangelhafte Resorption von Kalk wurden von Dibbelt (1090) bestätigt.

Die Einwirkung der Zusammensetzung der Nahrung auf die Ausnutzung des Kalkes lieferte interessante Resultate. Der Einfluß des Nahrungseiweißes wurde von L. F. Meyer (1091) und von Tada (1092) untersucht. Diese

Forscher fanden, daß die N-Ausscheidung nicht parallel der Ca-Ausscheidung geht. Der Einfluß von Fetten wurde von L. F. Meyer (l. c. 1091), Rothberg (1093) und Orgler (1094) untersucht. Diese Autoren und besonders Orgler (1094a) fanden merkwürdigerweise, daß Zusatz von Fetten (sogar in Form von Vollmilch?) ungünstig auf die Kalkausnutzung wirke und zwar durch Kotverluste in Form von Seifen. Beim Vergleich des Einflusses von Lebertran und Butter auf die Kalkbilanz wurden folgende Zahlen erhalten:

	Ohne Lebertran	Mit Lebertran
1.	+ 0,060	+ 0,175
		+ 0,141
2.	— 0,014	+ 0,143
		+ 0,519
3.	+ 0,073	+ 0,303
4.	— 0,038	— 0,285
		+ 0,141
		+ 0,108
5.	+ 0,067	+ 0,465

	Wenig Milchfett	Viel Milchfett
6.	+ 0,137	— 0,198
7.	+ 0,038	— 0,034
8.	+ 0,043	— 0,120
9.	+ 0,037	— 0,267

Auf diese ungünstige Wirkung der Butter hat besonders Hess (1094b) hingewiesen. Im Gegensatz dazu fand Telfer (1094c), daß Fett weder in Form von Lebertran oder Milchfett einen Einfluß auf den Kalkstoffwechsel ausübt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Dauer seiner Versuche (4—5 Tage) zu kurz bemessen war. Außerdem war das Kind nicht rachitisch. Hutchinson (1095) fand die Seifenausscheidung in rachitischen Stühlen etwas vermindert und zwar 2,2 g statt 2,5 g bei normalen Kindern. Er fand außerdem (1096), daß durch voluminöse Stühle der Fettverlust sich sehr hoch gestalten kann, die negative Bilanz betrug unter Umständen etwa 0,6 g täglich, das Fett macht manchmal $^1/_3$ des Kotvolumens aus.

Holt, Courtney und Fales (1097) konnten in ihren Fällen ebenfalls einen Fettverlust im Kot konstatieren, dagegen konnte die schlechtere Ausnutzung des Kalkes nach Milchfettdarreichung (Butter) von diesen Autoren (1098) nicht bestätigt werden.

Der Zusatz von Kohlenhydraten scheint nach den bisherigen Angaben den Kalkstoffwechsel günstiger zu gestalten, obwohl die Resultate nicht konstant waren. Berichte darüber stammen von Dibbelt (1099), Massaneck (1100), Tada (l. c. 1092) und Rothberg (l. c. 1093). Howland und Marriott (1101) haben die Wirkung von Zucker und Zerealienzusatz untersucht und ihn günstig gefunden, der Einfluß eines großen Kohlenhydratüberschusses wurde allerdings nicht untersucht.

Freise und Rupprecht (1085b) sehen eine Erhöhung der Kalkretention nach Verabreichung besonders von rohem Mohrrübensaft; R. Hamburger und Stransky (l. c. 629b) eine gleiche Wirkung von frischgetrockneten rohen Gemüsesäften.

Therapie und therapeutische Beeinflussung des Stoffwechsels.

Die Therapie der Rachitis mit Phosphorlebertran wurde durch Kassowitz eingeführt und wird noch jetzt meistens in der ursprünglichen Form benutzt. Wenn man sich an die Ergebnisse des Ca-Stoffwechsels anlehnt, so sind die klinischen Berichte über den therapeutischen Wert des Lebertrans nicht besonders eindeutig und man kann sich nicht des Schlusses enthalten (was übrigens immer schon unsere Meinung war), daß vielleicht nicht jeder Lebertran denselben Heilwert besitzt. Dies wurde tatsächlich durch Zilva und Miura (l. c. 574a) experimentell gefunden. Außerdem fanden diese Autoren, daß Lebertran unter Umständen 250mal mehr A-Vitamin enthalten kann als Butter. Über die günstige Einwirkung von Lebertran verfügen wir vor allem über eine Anzahl von Arbeiten von Schabad (1102) und seinen Mitarbeitern. Auch der Wert von Lebertranemulsionen wurde darin geprüft. In einer neueren Arbeit untersuchte Schabad (1103) die Wirkung der Czerny-Kellerschen Diät bei Rachitis und fand, daß sie offenbar nicht ausreichend war, da Lebertranzusatz noch günstig wirkte, während dies bei einer reinen Milchdiät in seinen Fällen nicht nötig war. Über die Erfolge der Phosphorlebertrantherapie wurde ebenfalls von Birk (1104) berichtet.

Es fragt sich nun, ob in der obigen Kombination der Phosphorzusatz nötig ist. Frank und Schloß (1105) glauben, daß zwischen den beiden Präparaten Lebertran und Phosphorlebertran keine weitgehenden Unterschiede bestehen, Schloß 1106) empfahl ein gleichzeitiges Verabreichen von einem Ca-Präparat. Großer (1107) untersuchte die Retention von organischen Kalziumsalzen. Pereida y Elardi (1108) glaubt nicht an die günstige Wirkung des Ca-Zusatzes, da in der Nahrung eine ausreichende Kalziummenge vorhanden sein soll. Kurt Meyer (1109) hat den Einfluß der Lebertrantherapie auf die Ca-Bilanz studiert und gute Resultate erhalten. Von Tobler (1110) wurden auch 4 Fälle der Spätrachitis mit Phosphorlebertran geheilt und ähnliche Resultate wurden auch von Ricklin (1111) berichtet. Phemister (1112) glaubte, daß Phosphor keine Bedeutung in der Rachitistherapie besitzt, aber die Bildung von osteoidem Gewebe anregt. Allerdings glauben jetzt Phemister, Miller und Bonar (1112a), dass Phosphor allein schon heilend wirken kann. Die Zahl ihrer Fälle ist aber gering und es fragt sich auch, ob die Möglichkeit einer Spontanheilung genug in Betracht gezogen wurde. Zu dem Glauben an die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflußung der Rachitis, durch Phosphor allein, gesellen sich auch Sherman und Pappenheimer (1112b) und Pappenheimer, McCann, Zucker und Hess (1112c) an der Hand ihrer Versuche an Ratten. Sie glauben bei Ratten Rachitis durch eine phosphorarme Nahrung hervorrufen und durch Phosphorzusatz heilen zu können. Diese Versuche erschienen uns zuerst nicht klar, doch werden wir unter der Ätiologie sehen, daß sie eine neue experimentelle Stütze erhalten haben. Liénaux und Huynen (1113)

glauben dagegen an die therapeutische Bedeutung des Kalkes bei der Rachitis.

Im Gegensatz zu den obigen, mehr oder weniger klaren Ergebnissen, stehen uns die Resultate von Hess und Unger (1114) an Negerkindern in New York zur Verfügung. In diesen Fällen kam Lebertran ohne die Komplikation des Phosphorzusatzes zur Anwendung. In dem Negerbezirk beträgt die Zahl der Rachitisfälle etwa 90 % aller Kinder, die Mortalität erreichte die Zahl von 314 ‰, wobei Tuberkulose, Pneumonie und Keuchhusten die größte Rolle spielten. Es ist bekannt, daß die Rachitis zur Erkrankung der Atmungsorgane prädisponiert. 40 Kinder wurden im ganzen mit Lebertran behandelt, während 16 Kinder als Kontrollen dienten. Die Kinder waren zwischen 4—12 Monate alt und das gesamte Resultat war wie folgt:

Totale Lebertranmenge im Mittel g	Dauer der Therapie in Monaten	Zahl der Kinder	Rachitis	Keine Rachitis	Prozent von Nichtrachitischen
1550	6	32	2	30	93
655	6	5	1	4	80
600	4	12	5	7	58
0	—	16	15	1	6

Die Kinder waren meistens brusternährt und der Erfolg der Therapie war besonders in Fällen, die größere Mengen Lebertran erhielten, sehr deutlich. Diese Autoren (l. c. 1044) untersuchten auch die Diät der Mütter dieser Kinder und fanden sie sehr mangelhaft. Die Resultate von Ferguson (1115) fielen fast in demselben Sinne aus. Eine Anzahl von Rachitikern wurde von Mackay (1115a) ambulatorisch behandelt. Kleine Dosen von Lebertran, Butter oder Baumwollensamenöl hatten keine Wirkung, wohl aber größere Lebertrandosen. Nach Aron (1115b) besitzt Mohrrübenextrakt bei der Rachitis keine Wirkung. Hamburger und Stransky (l. c. 629b) sahen prophylaktische und therapeutische Wirkungen von Gemüsepreßsäften.

Raczynski (1115c) hat 1912 eine sehr interessante Theorie aufgestellt, die mit der später zu beschreibenden Domestikationstheorie von Kassowitz recht gut in Einklang ist. Er betrachtete Rachitis als durch Mangel an Sonnenlicht entstanden und seine Ansichten scheinen tatsächlich durch die neuen experimentellen Untersuchungen bestätigt zu werden. Huldschinsky (1115d) war imstande Rachitis durch künstliche Höhensonne klinisch zur Heilung zu bringen, indem gleichzeitig im Röntgenbilde eine deutliche Kalkdeponierung zustande kam. Mengert (1115e) benutzte die Quarzlampe zu prophylaktischen Zwecken und Erlacher (1115f) war imstande durch diese Maßnahme 46 Rachitiker ohne Diätänderung günstig zu beeinflussen. R. Hamburger (1115i) berichtet über günstige Erfolge systematischer Freilichtbehandlung in Verbindung mit Lebertrandarreichung. Hess und

Unger (1115g) haben für dieselbe Zwecke Sonnenlicht, ebenfalls ohne Diätänderung verwandt und von diesen Autoren (1115h) wurden die Schwankungen im Rachitisauftreten, je nach der Jahreszeit, durch den Sonneneinfluß erklärt. Diese Erklärung erscheint neben anderen Faktoren als recht plausibel.

Um den Erfolg der therapeutischen Maßnahmen zu verfolgen, ist es nicht unbedingt notwendig Stoffwechselversuche auszuführen. Er läßt sich sehr gut mit Hilfe von Röntgenstrahlen verfolgen, eine Methode, die von einer Anzahl von Forschern, unter welchen Huldschinsky (1115d), Phemister (l. c. 1112), Hess, Howland und Park (1116) und Dufour (1116a) aufgezählt werden sollen, benutzt worden ist. Der Erfolg der Lebertrantherapie



Abb. 63. Röntgenogramm der rachitischen Knochen beim Kinde; links vor der Behandlung mit Lebertran (Mai 22, 1920) und rechts nach der Behandlung (Okt. 31., 1920), (nach Hess).

läßt sich bei den Tieren manchmal schon nach 2 Tagen konstatieren, bei Kindern nach etwa drei Wochen, nach welcher Zeit die Deponierung des Kalkes deutlich sichtbar wird. Diese Methode kommt jetzt viel zur Anwendung und wird wahrscheinlich große praktische Bedeutung erlangen.

Ätiologie.

Obwohl wir in diesem Werke die Vitaminätiologie für die Rachitis annehmen, sind wir uns wohl bewußt, daß noch andere Erklärungen für das Wesen dieser Erkrankung herangezogen worden sind. Eine dieser Hypothesen, nämlich die kausale Beziehung zu den Drüsen der inneren Sekretion haben wir bereits in der ersten Auflage ausführlich besprochen und wollen nicht mehr darauf eingehen. Da die Funktion der Vitamine überhaupt und speziell

des A-Vitamins total unbekannt ist, so schließt die Vitaminhypothese der Rachitis eine mögliche Rolle dieser Drüsen bei der Entstehung der Rachitis nicht aus. Das Studium der Ätiologie der Rachitis befindet sich gerade seit einem Jahre im Flusse. Nach den Resultaten der modernen experimentellen Rachitisforschung scheint diese Erkrankung durch eine ganze Anzahl von Faktoren bedingt zu sein, eine Tatsache, die der Rachitis eine Ausnahmestellung in der Pathologie verleihen würde. Es werden augenblicklich drei solche Faktoren in den Vordergrund gestellt: Fehlen von A-Vitamin, Fehlen von Phosphor und Fehlen von Sonnenlicht. Jeder dieser Faktoren allein ist imstande die Krankheit auszulösen, die sich bei Hunden und Ratten analog der menschlichen Erkrankung gestaltet. Durch jeden dieser Faktoren läßt sich der Kalkstoffwechsel beeinflussen und experimentelle Rachitis zur Heilung bringen, wobei einige gleichlautende Resultate bereits an Kindern erhalten wurden. Es ist jedoch noch nicht klar, wie diese drei Ursachen kausal zusammenhängen. Sie sollen jedenfalls dasselbe pathologische Bild ergeben. R. Hamburger (l. c. 1115i) vertritt die Meinung, daß die Wirkung so heterogener Faktoren nur durch ihren gemeinsamen Angriffspunkt, nämlich der Beeinflussung des Kalkstoffwechsels zu erklären sei. Er glaubt, daß der Kalkumsatz besonderer stimulierender Reize oder Sensibilisatoren bedürfe, zu deren wichtigsten er das Licht und den Lebertran zählt (kalkstabilisierende Faktoren). Im Gegensatz dazu ständen calciprive Faktoren wie Lichtmangel, hereditäre Einflüsse, gewisse Infekte, Ernährungsfehler. Kalkstabilisierende und calciprive Momente könnten sich gegenseitig aufheben oder in günstigem oder ungünstigem Sinne kumulieren.

Die Domestikationstheorie von v. Hansemann (1117) und auch von Kassowitz (1118) ist neuerdings von einer Anzahl von englischen Autoren, wie von Findlay (1119), Paton, Findlay und Watson (1120) und Ferguson (l. c. 1115) sowie auch durch die moderne Lichttherapie akzentuiert worden. Dick (1122) glaubt, daß die Rachitis eine Erkrankung der Kinder in großen industriellen Zentren ist und daß sie in den Tropen sowie auch in Japan und China nicht vorkommt. Doch scheint die letzte Angabe wenig begründet zu sein. Obwohl wir nicht behaupten wollen, daß schlechte hygienische Bedingungen ohne jede ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Rachitis sind, glauben wir jedoch, daß dieser Umstand nicht die einzige Ursache der Erkrankung sein kann. Denn, wie es meist in der Praxis ist, sind ungünstige hygienische Bedingungen auch mit einer mangelhaften Ernährungsweise verbunden. Mann (1123) hat 1000 Rachitisfälle in London statistisch untersucht, wobei ihm 250 Kontrollen zur Verfügung standen. Seine Resultate sprechen zugunsten der diätetischen Ursache der Rachitis, indem auch er der Ernährungsweise besondere Aufmerksamkeit schenkt. Eine kritische Betrachtung seiner Fälle überzeugte ihn wie folgt:

44% der Fälle hatten einen Fettmangel und Kohlenhydratüberschuß in ihrer Diät,

16 % hatten Brustnahrung bei einer schlechten Ernährung der Mutter.
13 % der Fälle kamen in Familien mit finanziellen Schwierigkeiten vor.
In 6 % war ein deutliches Mißverhältnis der Nahrungsbestandteile zugunsten der Kohlenhydrate zu sehen.

Czerny (1123a) und Siegert (1123b) räumen der Erblichkeit eine wichtige Rolle ein. Von Pommer (l. c. 1064) und später auch von Schabad (1124) wurde ein zentraler Ursprung aller Rachitismanifestationen angenommen; diese Auffassung schließt ebenfalls die diätetische Ursache dieser Erkrankung nicht aus. Andere diätetische Theorien waren wie folgt:

I. Fettmangel und Kohlenhydratüberschuß: Herter (1124a); Holt (1125); Cheadle (1126).
II. Mangel einer Substanz in der Nahrung unbekannter Natur: Hopkins (l. c. 23).
III. Kalkmangel in der Nahrung: Stölzner (1127).
IV. Überreiche Nahrung: Esser (1128).
V. Mangel von organischen Phosphorverbindungen: Schaumann (l. c. 2).
VI. Ernährungsstörung jeder Art, Azidose und überreiche Ernährung: Pritchard (1129).
VII. Fehlen des antirachitischen Vitamins: Casimir Funk; Mellanby.

Die Vitaminätiologie der Rachitis. Diese Theorie ist zuerst von uns in der obigen Form aufgestellt worden und wurde auf einen Mangel eines spezifischen antirachitischen Vitamins zurückgeführt, wobei die Anwesenheit eines solchen Vitamins im Lebertran angenommen wurde. Diese Ansichten wurden zum ersten Male von Edward Mellanby (l. c. 95) einer experimentellen Nachprüfung unterworfen. Bei der Besprechung der Vitaminerfordernisse der Hunde haben wir bereits die Versuche von Mellanby berührt. Er teilt die von ihm untersuchten Nahrungsstoffe in 2 Gruppen ein, je nachdem sie vor der Rachitis schützen oder nicht.

Nicht schützend:	Schützend gegen Rachitis:
Brot	Vollmilch (500 ccm pro Tag)
Hafergrütze (Oatmeal)	Lebertran
Reis	Butter
Magermilch	Speck
Hefe (10—20 g pro Tag)	Olivenöl
Apfelsinensaft 5 ccm pro Tag	Erdnußöl (Arachisöl)
Leinsamenöl	Talg (suet)
Babassuöl	Baumwollensamenöl
Hydriertes Fett	Fleisch
$Ca_3(PO_4)_2$	Fleischextrakte
Fleischprotein	Malzextrakt
NaCl	
Milchprotein	

Zur Zeit von Mellanbys erster Veröffentlichung war die Ansicht allgemein verbreitet, daß Pflanzenöle und -fette kein A-Vitamin enthalten und infolgedessen war die obige Tabelle nicht so eindeutig, wie es heute der Fall ist. Trotz mancher schwer erklärbaren Unterschiede war Mellanby der Ansicht, daß das A-Vitamin und das antirachitische Vitamin identisch seien. Nach seinen Angaben gestalteten sich die Bedürfnisse an diesem Vitamin besonders hoch, wenn sich der Organismus im raschen Wachstum befand. In einer späteren Mitteilung gab Mellanby (1130) an, daß die Bedürfnisse an A-Vitamin sehr stark von der übrigen Zusammensetzung der Nahrung abhängig seien. Der hohe Proteingehalt einer Nahrung stimuliert den gesamten Stoffwechsel, die Kinder sind aktiv und brauchen weniger von diesem Vitamin. Bei einer kohlenhydratreichen Nahrung ist der Stoffwechsel träge und der Organismus braucht mehr von demselben Vitamin. Es erscheint aber logischer, gemäß unserer persönlichen Auffassung, den Einfluß der eiweißreichen Nahrung in der Vitaminsparung zu sehen. Außer der Diätzusammensetzung soll nach Mellanby (1131) das Alter eine große Rolle spielen. Bei älteren Tieren ließ sich die Rachitis nur schwer produzieren, in solchen Fällen waren auch spontane Heilungen nicht selten anzutreffen. Daß dies für die menschliche Pathologie nicht ganz zutrifft, sehen wir in den Fällen der Rachitis tarda und auch bei der Osteomalazie. Das Kapitel der Atiologie der Rachitis kann noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Trotz der wertvollen Versuche von Mellanby sind noch einige Punkte nicht klar, wie z. B. der prophylaktische Einfluß von Fleischextrakten. Es ist nicht unmöglich, daß sich Mellanbys Versuche durch Nichtbeachtung des Lichteinflusses etwas unklar gestalteten. Dieser Einfluß muß bei den experimentellen Arbeiten mitberücksichtigt werden, wie es nach einer persönlichen Mitteilung R. Hamburger als erster getan hat (noch nicht veröffentlicht).

Neuerdings haben Noël Paton und Watson (1131a) die Versuche von Mellanby an jungen Hunden einer experimentellen Prüfung unterworfen, wobei sie zu den Schluß gelangten, daß die Hunderachitis nicht auf das Fehlen von antirachitischen Vitamin, sondern von dem Energiegehalt der Nahrung, Bewegungsfreiheit und Sauberkeit abhängig ist. Sie geben jedoch zu, daß Hunde bei Magermilch leichter der Rachitis anheimfallen.

Hess und Unger (l. c. 96) speziell haben die Resultate von Mellanby einer scharfen Kritik unterworfen. Diese Autoren haben 5 Kinder im Alter von 5—12 Monaten auf einer Nahrung gehalten, die aus 180 g Kristalak (getrocknete Magermilch mit 0,2% Fett), 30 g Rohrzucker, 15—30 g autolysierter Hefe, 15 ccm Apfelsinensaft, 30 g Baumwollesamenöl (und Grütze für ältere Kinder) bestand. Manche von diesen Kindern wurden nahezu 2 Jahre bei dieser Diät gehalten. Zur Zeit dieser Veröffentlichung galt die obige Diät als vollständig frei von A-Vitamin. Dr. Hess gab mir die Gelegenheit, diese Kinder zu sehen; sie zeigten keine klinischen Zeichen der

Rachitis. Die einzigen Folgen dieser Ernährungsweise waren etwas verlangsamtes Wachstum, Defekte in der Emaille der Zähne, deutliche Verzögerung des Gehvermögens und geringere Resistenz gegen Infektionen. Hopkins (l. c. 595) hat den Versuchen von Hess entgegengehalten, daß die obige Nahrung nicht vollständig frei von A-Vitamin war, indem die Magermilch noch als Träger dieses Stoffes betrachtet werden kann; auch das Baumwollesamenöl ist nicht frei von diesem Vitamin. Obwohl diese Einwände teilweise berechtigt sind, können wir nicht daran zweifeln, daß die von Hess und Unger benutzte Nahrungszusammensetzung tatsächlich sehr arm an A-Vitamin war. Man muß sich fragen, wie sich diese Kinder später verhielten. Wir hatten Gelegenheit sie 8 Monate später wieder zu sehen[1]). Mit zunehmendem Alter wurde die Menge der verabreichten Grütze bei sonst gleichgebliebener Diät vermehrt. Ein Kind bekam Rachitis, ein anderes hatte eine schwache Keratomalazie, die mit Milchfett geheilt wurde. Was bedeuten diese Versuche? Sollen sie so interpretiert werden, daß Rachitis nichts mit dem A-Vitamin zu tun hat. Dies war natürlich die erste Schlußfolgerung von Hess und Unger. Nein, diese wichtigen Versuche zeigen, daß die Bedürfnisse der Kinder an A-Vitamin unter Umständen sehr gering sein können, nämlich dann, wenn die übrige Zusammensetzung der Nahrung in bezug auf Eiweiß, Salze, Vitamine B und C nichts zu wünschen übrig läßt. Die individuellen Unterschiede bei den einzelnen Kindern, bei gleicher Diät, können vielleicht auf ungleiche Ausnutzung der Nahrungsbestandteile oder auf Lichteinfluß zurückgeführt werden. Außerdem berichteten Hess und Unger in derselben Arbeit, daß sie Rachitis bei Kindern beobachtet haben, die mit Milch ernährt wurden, die $2^1/_2$—3 % Fett enthielt (600—700 ccm täglich), auch bei brusternährten Kindern, deren Mütter augenscheinlich genug A-Vitamin in der Nahrung erhielten. Alle diese Fälle konnten mit Lebertran geheilt werden. Holt, Courtney und Fales (1132) haben ein Kind 5 Wochen lang auf Pflanzenfett, als alleinigem Fettbestandteil (scheinbar ohne A-Vitamin) gehalten. Das Kind stellte bei gutem Allgemeinzustand das Wachstum ein. Bei zwei anderen Kindern entstanden Hordeola und bei zwei anderen Ekzem im Gesicht, das verschwand, wenn Milchfett verabreicht wurde. v. Gröer (1133) machte einen Versuch an 2 Kindern, die während der ersten Hälfte des ersten Jahres bei einer fettfreien Diät nahezu normal wuchsen. Die Nahrung bestand aus einer Magermilch, die nur 0,01 % Fett enthielt und Rohrzucker; später wurde auch Hafergrütze dazugesetzt. Hier sehen wir wieder den Beweis dafür, daß unter Umständen Kinder mit sehr wenig A-Vitamin auskommen können.

Hess (l. c. 636) konnte dagegen mit einer Nahrung, die aus Eiweißmilch mit Sahne, Dextrin, Malzpräparat und Apfelsinensaft bestand, fast regelmäßig

---

[1]) Ich möchte hier Dr. Hess meinen herzlichen Dank für die Demonstration seiner interessanten Fälle und für viele der obigen Daten erstatten.

Rachitis erzeugen, indem 75% der Kinder die Krankheit bekamen. Er gibt aber zu, daß diese Diät auch arm an B-Vitamin war.

Unter den Gegnern der Vitamintheorie der Rachitis (Mangel von A-Vitamin) fanden sich auch zuerst McCollum, Simmonds und Parsons (1134) auf Grund ihrer Rattenversuche, sowie Robb (1135). Dieser letzte Autor kommt auf Grund von Versuchen an Meerschweinchen zum Schluß, daß das C-Vitamin schon den Mineralstoffwechsel beherrscht, so daß die Annahme der Existenz eines besonderen antirachitischen Vitamins nicht mehr nötig erscheint. Wir brauchen nicht besonders darauf einzugehen, da hier offenbar ein Irrtum vorliegt.

In der letzten Zeit erschien eine Anzahl von Arbeiten von McCollum und seinen Mitarbeitern (1135a), Sherman und Pappenheimer (l. c. 1112b und c), sowie von Hess, McCann und Pappenheimer (1135b), die sich mit der experimentellen Erzeugung von Rachitis bei Ratten beschäftigten. Rachitisähnliche Erkrankung bei Ratten wurde von uns schon 1915 beobachtet und eine skolioseähnliche Verkrümmung der Wirbelsäule mit Rosenkranz läßt sich bei diesen Tieren mit Diäten erzeugen, die sehr fetthaltig sind, aber auch Lebertran enthalten (l. c. 331). McCollum und seine Mitarbeiter fütterten Ratten mit künstlichen Nahrungsgemischen und fanden, daß eine an A-Vitamin und Phosphor arme, aber kalkreiche Nahrung zur Rachitis führt. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Lebertran (aber nicht von Butter) kamen die Tiere mit der obigen Nahrung aus. Demzufolge übt Lebertran einen spezifischen Einfluß auf die Knochenentwicklung aus und zwar läßt sich die Kalkablagerung etwa nach 2—8 Tagen in den Knochen röntgenographisch nachweisen.

Hess, McCann und Pappenheimer (l. c. 1135b) sprachen sich dahin aus, daß ein Mangel an A-Vitamin keine Rachitis bei Ratten erzeugt. Diese Resultate stehen im Gegensatz zu den Resultaten von Mellanby an Hunden und zeigen vielleicht, daß Butter sehr arm an A-Vitamin ist (in Übereinstimmung mit den Befunden von Zilva und Miura [l. c. 574a]), sowie daß Hunde und Ratten große quantitative Unterschiede in bezug auf das Bedürfnis an A-Vitamin zur Beeinflußung des normalen Knochenwachstums zeigen. Übrigens wirft R. Hamburger (l. c. 1115i) neuerdings in die Debatte, daß die Ratte als natürlicherweise vorwiegend im Dunkeln lebendes Tier bezüglich ihres Kalkstoffwechsels anderen Gesetzen unterliegen müsse, als die lichtbedürftigen Hunde und Menschen, für die das Licht einen sehr bedeutungsvollen kalkstabilisierenden Reiz darstelle. Dabei ist das A-Vitamin der Butter weniger resistent gegen Oxydation als das des Lebertranes. Damit im Einklang steht die Arbeit von Türk (1135c), daß die der Oxydation ausgesetzte geschmolzene Butter zwar die Immunität gegen Infektionen bei Kindern vergrößert, aber nicht vor Rachitis schützt.

In weiteren Arbeiten haben McCollum, Simmonds, Shipley und Park (1135d) über Versuche berichtet, die dem Lebertran eine besondere

Rolle bei der Rachitis einräumen. Das darin enthaltene Vitamin ließ sich nicht mit dem A-Vitamin in seiner Wirkung identifizieren, doch spielen hier vielleicht quantitative Verhältnisse eine Rolle. Bei Lebertranzufuhr waren die Kalk- und Phosphorbedürfnisse der Tiere erheblich verringert. Eine ähnliche Wirkung ließ sich durch Phosphorzufuhr herbeiführen.

Bei der kritischen Betrachtung der Vitamintheorie der Rachitis fällt uns vor allem auf, daß durch eine gewisse Diät, die als rachitiserzeugend angesehen werden muß, sich nicht bei allen Kindern diese Erkrankung entwickelt. Andererseits läßt sich durch die Lebertrantherapie ein großer Prozentsatz der Kinder heilen, wenn auch nicht alle. Hier bestehen individuelle Unterschiede, die wir heutzutage nicht mit Sicherheit aufzuklären vermögen. Wir glauben aber fest daran, daß wir uns auf der richtigen Grundlage befinden. Von den französischen Autoren gesellt sich neuerdings Nathan (1136) unserer Auffassung zu.

Die Rachitis kann scheinbar ohne Bedenken mit dem A-Vitamin in kausale Beziehung gebracht werden, obwohl die oben beschriebenen Faktoren auch von Bedeutung sind. Manchmal, wie mir Dr. Hess mitteilte, kommen auch im Frühling spontane Heilungen vor. Man wäre geneigt, diese Erscheinung, die schon von Kassowitz und auch von Schmorl beobachtet wurde, mit den schon teilweise bewiesenen Schwankungen im Vitamingehalt der Milch in Beziehung zu bringen, dazu kommt möglicherweise noch der Lichteinfluß. Auch die Zusammensetzung anderer Nahrungsbestandteile mit Gehalt an anderen Vitaminen, spielt hier scheinbar eine große Rolle. Hess und Unger glauben wohl an die spezifische Wirkung des Lebertranes, aber nicht des Milchfettes. Damit sind wir nicht ganz einverstanden, denn damit wäre gemeint, daß normale Milch keine Substanz enthält, die gegen Rachitis schützt, und daher müßten die meisten milchernährten Kinder an Rachitis erkranken. Nehmen wir aber an, daß der Lebertran die spezifische Substanz enthält, dann geben wir zu, daß die Diät, die zu Rachitis führt, an dieser spezifischen Substanz Mangel hat. Da aber die Butter wie auch Lebertran bei den Ratten die gleiche ergänzende Rolle spielen, müssen wir ohne weiteres einsehen, daß die Rachitis durch Fehlen des A-Vitamins verursacht sein muß. Diesen Zusammenhang müssen wir annehmen, wenn wir an die experimentelle Prüfung der obigen Auffassung schreiten wollen. Vorläufig erscheint uns, daß das Studium der Hunderachitis uns eher zum Ziele führen wird, als das Studium von Ratten in derselben Richtung, denn bei den letzten Tieren besteht oft nur eine Osteoporose. Die Entstehungsweise dieser Krankheit bei jungen Hunden zeigte weitgehende Übereinstimmung mit der Rachitis der kleinen Kinder. Mit der Aufklärung der Bedeutung des Lichtes, des Phosphors und vor allem des A-Vitamins, können wir auf die baldige Lösung der Rachitisfrage hoffen.

Osteomalazie.

Die Spätrachitis, die wir schon erwähnt haben, bildet das natürliche Bindeglied zwischen der Rachitis der kleinen Kinder und der Osteomalazie. Diese letzte Erkrankung scheint auf einer der Rachitis identischen Stoffwechselerkrankung zu beruhen. Einen gewissen Beweis für den genetischen Zusammenhang dieser Krankheiten sehen wir in einer Arbeit von Ogata (1137). In der Provinz Toyama in Japan entwickelte sich unter scheinbar identischen Lebensbedingungen bei den Kindern Rachitis, bei den Erwachsenen Osteomalazie. Vor dem Kriege trat die Krankheit fast ausschließlich bei jungen graviden Frauen auf, bei denen sie oft einen bedrohlichen Charakter annahm. Diese Form der Erkrankung wurde von Liesegang (1138) und auch von Scipiades (1139) beschrieben und meistens mit den Drüsen der inneren Sekretion in ätiologische Beziehung gebracht. Eine Beziehung zu der Gravidität wurde oft vermutet, obwohl dieser Zustand ohne Zweifel nur einen sekundären Faktor darstellt. Es ist aber nicht unmöglich, daß eine Unterbrechung der Schwangerschaft von einer Besserung begleitet werden kann [Koltonski (1139a)]. Januszewska (1140) berichtet über 3500 Fälle aus Bosnien nach einer mangelhaften Ernährung, von rheumatoiden Erscheinungen begleitet. Die Fälle kamen zwischen Dezember und April zum Vorschein und zeigten eine ähnliche Periodizität, wie wir sie schon bei der Rachitis bemerkt haben und die mit der Besserung in der Diät in Beziehung gebracht werden kann. Die Erkrankung konnte durch Phosphorlebertran sehr günstig beeinflußt werden. Nach Saltzmann (1140a) ist die Krankheit in Finnland sehr selten, obwohl dort oft milde Rachitisformen vorkamen.

Während des Krieges hat man in Mitteleuropa wahrscheinlich Tausende von solchen Fällen beobachten können. In Wien, speziell im Sommer 1919 (1141) kamen viele solche Fälle zur Beobachtung. Diese Frequenz der Fälle wurde auch von Partsch (1142) wie auch von Sauer (1143) hervorgehoben. Die Erkrankung kam nach Hamel (1144), Heyer (1145) und Hirsch (1145a) nicht nur in den Adoleszenzjahren (12—20) vor, sondern auch bei Männern nach Köpchen (1146) und im Greisenalter bei Männern und Frauen nach Curschmann (1147) (vor dem Kriege) zur Beobachtung.

Symptome. Chelmonski (1147a) beschreibt zwei Formen der alimentären Knochenerkrankung, die in Polen 1917—1918 wütete. Eine Form mit Schmerzen in den Gliedern und Knochenbrüchigkeit und eine zweite, die mehr der klassischen Osteomalazie ähnelte, zwar nicht bei Schwangeren, aber mit schweren Veränderungen im Becken und fortschreitender Parese der unteren Extremitäten. Hier treten wie bei der Rachitis die Knochenveränderungen in den Vordergrund; trotzdem ist die Diagnose nicht leicht und die Krankheit wird oft mit Rheumatismus verwechselt. Bei Frauen kommen nach Croftan (1148), meistens in der Beckengegend, Frakturen vor. Bei jungen Leuten beider Geschlechter im Alter von 17—20 Jahren wurde der

Zustand von Looser (1149) beschrieben. Die Symptome bestanden in einer Vergrößerung der Schilddrüse, Ermüdung beim Gehen, Schmerzen in den Knien und Knöcheln. Schmerzhaftigkeit der Knochen ist eine der frühesten Erscheinungen. Alwens (1150) sah 26 Fälle bei Frauen im Alter zwischen 19 und 72, davon 65% während und nach dem Klimakterium. Das Gewicht der Patienten betrug in den meisten Fällen zirka 100 Pfund, 15 Fälle zeigten Wirbelsäulenverkrümmung, bei 10 Fällen waren spontane Frakturen beobachtet. Böhme (1151) betont besonders die vollständige Analogie zwischen der Rachitis und der Osteomalazie. Imhof (1152) glaubt, daß Osteomalazie oft von Psychosen (Dementia praecox) begleitet ist. Gould (1153) glaubt an eine vollständige Analogie zwischen der Osteomalazie und der Recklinghausenschen Krankheit und bemerkt, daß außer einer Erkrankung der peripheren Nerven bei dem letztgenannten Zustande noch andere Faktoren eine Rolle spielen; seiner Meinung nach deuten die gefundenen Knochenläsionen darauf. Fälle der Recklinghausenscher Krankheit wurden auch von Weiss (1153a) und von Comby (1153b) beschrieben.

Anatomisch-pathologische Befunde wurden von Hanau (1154) und auch von Wild (1155) erhoben. Der letzte Autor sah an den Knochen Veränderungen, die denen bei der Rachitis erhobenen analog sind nämlich Befunde von unverkalktem osteoidem Gewebe.

Stoffwechsel. Scott (1156) hat bei der puerperalen Form den Kalkstoffwechsel studiert. Die Kalkmenge im Harne war vergrößert, während in der Gravidität und bei der Laktation die Ausscheidung vermindert war. Die gefundenen Zahlen waren wie folgt: Normal $CaCl_2$ pro Liter Harn 1,146 g, bei der Osteomalazie 1,36, bei der Gravidität und Laktation 0,988 g. Der Kalkgehalt des Blutes ist bei der Osteomalazie vergrößert (normal 0,45 g CaO pro Liter; Osteomalazie 0,58 g), bei der Gravidität dagegen wurde keine Abweichung von den normalen Zahlen gefunden. Leo Zunz (1157) führte Stoffwechselversuche bei der puerperalen Osteomalazie aus. Er fand die Kalkbilanz negativ, eine deutliche Besserung durch Kastration. Elfer und Kappel (1157a) führten Stoffwechselversuche mit und ohne Zufuhr von Extrakten der innersekretorischen Drüsen aus. Die Ca- und Mg-Bilanz war manchmal negativ, die P-Bilanz blieb dagegen positiv.

Therapie. Die Lebertrantherapie wurde nicht oft angewandt, doch waren bei ihrer Anwendung die Berichte günstig Looser, Curschmann, Köpchen, Hamel und viele andere Autoren haben darüber berichtet. In den meisten von diesen Fällen wurde aber, zugleich mit dieser Therapie, eine Diätänderung vorgenommen.

Ätiologie. Hutchinson und Patel (1157b) sahen zahlreiche Fälle bei mohamedanischen Frauen in Bombay. Die Ursache der Krankheit wird hier von den Autoren nicht auf die Diät, frühzeitiges Heiraten oder langdauernde Laktation zurückgeführt, sondern durch die Domestikationstheorie der

Rachitis, auf Bewegungs- und Luftmangel erklärt. Die Beschreibung der Fälle bei Männern und Greisen beweist ohne weiteres, daß die Krankheit an sich nichts mit dem Puerperium zu tun hat. Die Fälle im Greisenalter wie auch bei den Erwachsenen zeigen, daß diese rachitisähnliche Erkrankung, im Gegensatz zu den Befunden von Mellanby bei der Rachitis der jungen Hunde, nichts mit dem Wachstum gemeinsam hat. Zur Zeit der Ausbreitung dieser Krankheit in Mitteleuropa bestand ein Mangel an Milch, Eiern, Käse und Butter. Die Bevölkerung ernährte sich von Kohl, Rüben, wenig Kartoffeln und Fleisch. Es bestand demnach ein Mangel an A-Vitamin wie bei der Rachitis.

Manche Ernährungsstörungen bei Kindern (Tetanie, Mehlnährschaden, Atrophie etc.).

Bei der Besprechung dieser Zustände müssen wir vor allem hervorheben, daß unter dieser Rubrik wahrscheinlich von den verschiedenen Autoren Zustände, die wirklich Avitaminosen sind sowie solche, die eine davon ganz verschiedene Ätiologie besitzen, zusammengebracht worden sind. Bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse läßt sich dies leider nicht gänzlich vermeiden.

Tetanie (Spasmophilie). Wenn wir diese Krankheit als Beispiel nehmen, so erscheint uns das klinische Bild der Spasmophilie nicht absolut begrenzt, und mit Recht hebt Luzzatti (1158) hervor, daß es schwer ist, wegen des atypischen Verlaufs der kindlichen Epilepsie, zwischen der Tetanie und epileptischen Konvulsionen zu differenzieren. Auch kann eine Kalkverarmung nach den Angaben von Stheehman und Arntzenius (1159) klinische Konsequenzen mannigfacher Art nach sich ziehen. Die Diagnose der Spasmophilie kann durch Prüfung der elektrischen Erregbarkeit erleichtert werden, ist aber nicht absolut sicher. Es wird jetzt allgemein angenommen, daß die tetanischen Zustände bei Kindern durch Kalkmangel ausgelöst werden. Daß in solchen Fällen die Kalkretention mangelhaft ist, wurde von Cybulski (1160) bewiesen. Theoretisch aber ist es möglich, daß die Kalkverarmung des Körpers auf verschiedenen Wegen zustande kommen kann. Es kann sich um einen Kalkmangel in der Nahrung handeln, einen Zustand, der durch eine Kalktherapie allein aufgehoben werden könnte. Die Krankheit kann auch durch eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen bedingt sein, dann wäre eine Opotherapie (Organtherapie) am Platze. Zuletzt kann es sich um eine Verarmung des Organismus an Kalksalzen handeln, die infolge von rachitischen Zuständen entstand. Auf diese letzte Möglichkeit hat Pepper (1161) mit Recht hingewiesen. In der Praxis begegnen wir wahrscheinlich allen drei Ursachen.

Ätiologie. Der Kalkmangel als die alleinige Ursache der Erkrankung muß ziemlich selten sein, da die meisten uns zugänglichen Angaben nicht



über die günstige Wirkung der Ca-Therapie berichten. Wenn von Kalktherapie gesprochen wird, wie in Fällen von Rohmer und Vonderweidt (1161a) und von Scherer (1161b), wurde diese Therapie meistens durch Lebertran und Phosphor ergänzt. Thiemich (1162) hat die Ca-Therapie allein ohne Einfluß gefunden, während Petrone und Vitale (1163) in ihren Fällen die Nebenschilddrüsentherapie ohne Wirkung fanden, doch berichten Pincherle und Maggesi (1163a), daß ihre Tetaniefälle pathologische Veränderungen in den endokrinen Drüsen aufwiesen. Die dritte Möglichkeit, die Kalkverarmung infolge von rachitischer Stoffwechselerkrankung wird durch die häufige Vergesellschaftung dieser Krankheit mit der Rachitis und Osteomalazie bestärkt. So fand Januszewska (l. c. 1140) unter 3500 Fällen von Osteomalazie 338 Tetaniefälle. Auch Sauer (l. c. 1143) beschrieb diesen Zusammenhang und wurde in seiner Meinung durch erfolgreiche Lebertrantherapie bestärkt. Takasu (1164) hat Spasmophilie mit der Beriberi in Beziehung gebracht. In seinem Falle war die Möglichkeit des Bestehens von infantiler Beriberi vorhanden. Da die rachitische Störung in jedem Alter vorkommen kann, so kann die kausal damit verbundene Tetanie auch in jedem Alter vorkommen. Klose (1165) glaubt, daß diese Erkrankung nicht vor dem Alter von 2 Monaten vorkommt, Blühdorn dagegen (1166) fand sie in jedem Kindesalter. Außerdem ist es nicht ausgeschlossen, daß gewisse Formen der Graviditäts- und Laktationstetanie auf die obigen Ursachen zurückzuführen sind, doch wurde dies von Faas (1167) bestritten. Tetanie scheint durch eine einseitige Mehlnahrung begünstigt zu werden und ist bei brusternährtem Säugling nach Guthrie (1168) recht selten. Lust (1169) gibt an, daß die Tetanie nur bei 2% Brustkindern und bei 55,7% künstlich ernährten Kindern vorkommt. Nach Bossert und Gralka (1169a) zeichnet sich die wahre Spasmophilie dadurch aus, daß sie durch Diätänderung beeinflußt werden kann. Bei der Rachitis tritt Kalkverarmung in den Knochen, bei der Spasmophilie in den Muskeln auf. v. Meysenbug (1170) glaubt allerdings nicht, daß die Spasmophilie etwas mit den drei bekannten Vitaminen zu tun hat, doch sehen wir nicht ein, daß seine Resultate so weitgehende Schlußfolgerungen gestatten. Jeppson und af Klercker (1170a) glauben, daß Tetanie nicht durch Kalkmangel, sondern durch Phosphorüberschuß der Nahrung bedingt ist.

Symptome. Zur Diagnose der Tetanie kann man sich der Erbschen Reaktion (Steigerung der galvanischen Erregbarkeit der Muskeln und der motorischen Nerven), sowie des Chvostekschen Zeichen [Steigerung der mechanischen Nervenerregbarkeit, speziell des N. facialis oder popliteus (Ibrahim 1170b)] bedienen. Nach Stheehman und Arntzenius (l. c. 1159) ist das Chvosteksche Zeichen viel empfindlicher. Nach Bossert (1171) werden manchmal Ödeme und karpopedale Spasmen beobachtet. Behilflich bei der Diagnose ist die Bestimmung des Kalkgehaltes des Blutes. Howland und Marriott (1172)

finden in normalen Fällen im Blute 10—11 mg Ca, bei Rachitis etwas weniger, bei Tetanie im Mittel 5,6 mg, manchmal nur 3,5 mg. Diese Autoren finden, daß die Ca-Therapie wenn auch langsam, so doch deutlich wirkt. Elias und Spiegel (1172a) fanden den Phosphorgehalt des Blutes sehr hoch; Tisdall, Kramer und Howland (1172b) das Verhältnis von Natrium und Kalium zum Kalzium und Magnesium stark vergrößert. Stheehman und Arntzenius (1173) finden, daß der Ca-Gehalt des Blutes kein sicheres Zeichen der Tetanie sei. Der Gehalt des Kalkes im Blute kann hoch sein und doch kann es sich um einen Kalkmangel in den Geweben handeln, was durch die Erbsche Reaktion zutage tritt. v. Meysenbug (1173a) fand, daß Thiemichs Zeichen nicht durch niedrigen Kalkgehalt des Blutes bedingt ist und daß größere Kalkzufuhr bei älteren Kindern die anodische Reaktion nicht zu beeinflussen vermag. Die Bestimmung des Salzstoffwechsels bei der Tetanie wurde von Fletcher (1174) ausgeführt. Liefmann (1175) hat die Azetonausscheidung im Harne während des akuten Stadiums sehr hoch gefunden, während Sharpe (1176) die Guanidinausscheidung im Kote vergrößert fand. Hoobler (1177) gab an, daß sich die Ca-, Mg- und P-Bilanzen negativ gestalten. Bolten (1177a) fand auch bei Fragilitas ossium (Osteopsathyrosis) verminderten Kalkgehalt des Blutes mit einer Steigerung der elektrischen Erregbarkeit.

Therapie. Kalziumtherapie wurde von Howland und Marriott (l. c. 1101) beschrieben. Thiemich (l. c. 1162) empfahl Brustnahrung und Phosphorlebertran. Brown und Fletcher (1178) empfahlen ebenfalls Phosphorlebertran. Von neueren Arbeiten darüber hat Stheehman (1179) wie auch Brown, MacLachlan und Simpson (1180) die Lebertranarbeiten bestätigt. Diese letzten Autoren fanden die intravenösen Einspritzungen von Ca-Laktat ohne Einfluß, wenn nicht dieser Eingriff von einer gleichzeitigen Phosphorlebertrantherapie begleitet wurde. Die klinischen Zeichen der Tetanie verschwinden in 10—17 Tagen, während ohne Kalkzufuhr die Wirkung stark verzögert war. Wir haben leider keine Daten über die Lebertrantherapie allein gefunden. Neuerdings hat Huldschinsky (1180a) die Strahlentherapie, die er mit Erfolg bei der Rachitis angewandt hat, auf Tetanie ausgedehnt. Dieses Gebiet erfordert dringend eine Neubearbeitung und eine Reklassifikation je nach der Ätiologie.

Mehlnährschaden.

Es ist wahrscheinlich, daß auch unter diesem Namen Krankheitszustände grundverschiedener Ätiologie zusammengefaßt wurden. In den Jahren 1905 bis 1910 kamen besonders in Deutschland, aber auch in anderen Ländern, Massenerkrankungen bei Säuglingen zur Beobachtung. Diese traten als Folge der längere Zeit währenden Verabreichung von Mehlpräparaten als Hauptnahrung auf. Erst Czerny (1181) erkannte die Gefahren dieser Ernährungsweise und nannte die daraus entstehenden Folgen — Mehlnährschaden. Es

braucht wohl nicht besonders betont werden, daß diese Erkrankung nur bei künstlich ernährten Kindern auftritt. Kinder, die die Kuhmilch schlecht oder gar nicht vertragen haben, wurden wochen- und öfters monatelang mit verschiedenen Mehlpräparaten ernährt. Von den Gefahren einer kohlenhydratreichen Nahrung bei Säuglingen wird neuerdings auch von Bloch (1181a) gewarnt. Zuerst wird diese Nahrung augenscheinlich sehr gut vertragen, das gute Aussehen der Säuglinge läßt die Vermutung nicht aufkommen, daß die Nahrung mangelhaft sei. Später aber, nach einer Zeit, die bei einzelnen Kindern in weiten Grenzen schwankt, entwickelt sich ein Krankheitsbild, das nach Rietschel (1182) in 3 verschiedenen Formen auftritt, nämlich als:

rein atrophische Form (Hungerzustand),
atrophisch-hydrämische,
hypertonische Form.

Die rein atrophische Form tritt bei mehlernährten Kindern auf und zwar mit folgenden Symptomen. Die Stühle reagieren sauer, mit reichlicher Schleimabsonderung und Gärung. Es entwickelt sich allmählich eine hochgradige Atrophie, Hypertonie der Muskulatur; die Muskeln sind prall, was oft Wohlbefinden des Säuglings vortäuscht. Elektrische Übererregbarkeit der peripheren Nerven gehört zu den oft vorkommenden Symptomen. Dabei besteht eine hochgradige Neigung zu sekundären Infektionen (Soor, Aphtae, Hautabszesse, Otitis, Phlegmone, Pneumonie). Trotz der schwersten Symptome wird oft der Magendarmkanal bei der Sektion fast intakt gefunden.

Die atrophisch-hydrämische Form äußert sich anfänglich in Ödemen an den unteren Extremitäten, die nach Noeggerath (1183) wohl auf Herzschwäche beruhen, später zeigen die Kinder oft ein aufgedunsenes Gesicht, manchmal auch skorbutische Veränderungen des Zahnfleisches (Bogen 1184).

Die hypertonische Form erinnert sehr an periphere Nervenaffektionen. Man findet in dieser Kategorie Fälle mit an den Bauch herangezogenen Beinen, steifer Wirbelsäule, Tetanie mit gesteigerter elektrischer Erregbarkeit und Karpopedalspasmen, die wochenlang anhalten. Die Prognose ist schlecht, die Kinder gehen an Neuritis (Grüneberg 1185) zugrunde.

Ätiologie. Langstein (1186) glaubte an eine Analogie dieser Erkrankung mit der Beriberi. Er sah in einem Falle eine so hochgradige Hypertonie der Muskeln, daß er es mit einem Falle der Littleschen Krankheit zu tun zu haben glaubte. In manchen Fällen des Mehlnährschadens mag es sich sogar um Beriberi gehandelt haben. Nach den Angaben von Hess (l. c. 918), der die Krankheit bei einer genügenden Menge Vitamin C entstehen sah, ist eine Analogie mit Skorbut ausgeschlossen. Dagegen scheint nach den neuen Angaben eine Ähnlichkeit mit Hungerödem zu bestehen. In diesem Sinne äußert sich L. F. Meyer (1187) und Rietschel (1188). Im Anschluß daran berichtete Benjamin (1189), daß sich beim Mehlnährschaden nach Fütterung

von Eiweißmilch eine hohe Stickstoffretention beobachten läßt, die vielleicht auf ein Verlangen des Organismus nach Eiweiß hinweist. Zuerst betrug die Retention 50 % der Einnahme, später 15—20 %. Da Eiweißmangel oft als die Ursache von Hungerödem betrachtet wird, so ist diese Angabe von Interesse. Da aber eine Diät, hauptsächlich aus Mehl bestehend, unter Umständen sehr vitaminarm sein kann, so läßt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß es sich in manchen Fällen um eine Avitaminose handelt. Auch Hess (l. c. 918) schließt sich dieser Meinung an. In jedem Falle hat Keller (1190) Recht, wenn er sagt, daß eine fast ausschließliche Mehlnahrung nur vorübergehend angewandt werden kann. Es scheint aber Fälle in der Literatur zu geben, wie der Fall von Steinitz und Weigert (1191), in welchem infolge von schlechter Toleranz für Milch eine ausschließliche Mehlnahrung längere Zeit hindurch verabreicht worden ist. Salge (1192) glaubt, daß bei den einzelnen Kindern große Unterschiede in bezug auf Stärketoleranz bestehen. Er sah ein Kind, das 2 Monate ausschließlich mit Mehlen ernährt wurde, ohne daß ernstliche Folgen davon sichtbar waren. Die pathologischen Zustände, die bei Kindern mit einer stärkereichen Nahrung entstehen, wurden auch von Abt (1193) studiert.

In der englischen pädiatrischen Literatur ist der Begriff Mehlnährschaden nur selten anzutreffen, Störungen dieser Art werden allgemein unter Atrophie zusammengefaßt [Cautley (1194)]. Dieser Autor beschreibt die Symptome folgendermaßen. Die Krankheit nimmt ihren Ursprung aus einer unzweckmäßigen Diät, vorwiegend Mehlnahrung. Es treten großer Gewichtsverlust, Diarrhöe, Erbrechen auf. Oft werden diese Symptome von Stomatitis aphtosa, Enteritis, Bronchitis und Furunkulosis begleitet. In schweren Fällen findet er Ödeme an der Haut der Extremitäten und später des Gesichts, Petechien, Opisthotonus. Bei der Sektion wurden Ödeme der Hirnhäute, pleurale Ekchymosen, im Magen und Darm Erosionen und subepitheliale Blutungen gefunden. In chronischen Fällen wurde fettige Degeneration der Leber und des Nierenepithels festgestellt.

Frank und Stolte (1195) analysierten die Organe von Kindern, die an Mehlnährschaden starben. Speziell kam die Leber zur Untersuchung. Natrium und Chlor war darin höher, Kalium niedriger, während Fett, Asche, Magnesium, Kalzium, Phosphor und Schwefel keine große Abweichungen von normalen Werten zeigten. Steinitz und Weigert (l. c. 1191) haben in einem Falle einen hohen Fettgehalt der Organe und mehr P_2O_5 gefunden.

Noeggerath (l. c. 1183) empfiehlt als Therapie die Verabreichung roher Milch. Dasselbe wird von Hohlfeld (1196) vorgeschlagen. Bendix (1197) empfiehlt für Atrophie hauptsächlich Brustnahrung.



Andere Ernährungsstörungen beim Säugling.

Bei vielen wohlbekannten Ernährungsstörungen beim Säugling läßt sich leider aus der jetzigen pädiatrischen Literatur kein klares Bild ihrer Ätiologie konstruieren. Die einzelnen Krankheitsbilder sind vor allem nicht scharf voneinander abgetrennt worden. Über den chaotischen Zustand in der heutigen Auffassung der Atrophie haben sich Morse und Talbot (1198) ausgesprochen. Um so schwerer ist es für einen, der diesem Gebiete fernsteht, sich ein abschließendes Urteil darüber zu bilden. Unter den hier zu behandelnden Ernährungsstörungen kommen die exsudative Diathese, Atrophie (im Sinne der deutschen pädiatrischen Literatur), Marasmus, Milchnährschaden, Athrepsie usw. in Betracht. Viele von diesen Zuständen werden heutzutage als durch Fettzufuhr verursacht betrachtet. Es sind in der Kinderpraxis Fälle bekannt, an welchen jede mögliche Nahrungszusammensetzung versucht worden ist, aber vergebens, ja es gibt sogar in diesem Zustande (zwar selten) Kinder, die nicht mehr eine völlig normale Brustnahrung vertragen können. Inwiefern dieser Zustand durch einen organischen Fehler oder durch eine vorhergehende unzweckmäßige Ernährung bedingt ist, scheint nicht immer klar zu sein. In manchen Fällen mag die mangelhafte Ernährung so großen Schaden erzeugt haben, daß dem Kind durch die beste Diät nicht mehr geholfen werden kann.

Für manche von den oben genannten Ernährungsstörungen wurden von Péhu (1199) in Frankreich Gemüsesuppen als therapeutische Maßnahme eingeführt. Diese Therapie wurde in Deutschland von Moro (1200) in Form von Karottensuppe benutzt, womit gute Erfolge verzeichnet wurden. Eine ähnliche Therapie wurde von Stark (1201) bei avitaminosenverdächtigen Fällen empfohlen, und neuerdings kommt uns ein analoger Bericht von Aron und Samelson (1202) zu. Von McClendon und Sedgwick (1202a) wurde für Säuglingsernährung Spinatpulver empfohlen und gute Gewichtsvermehrungen damit erzielt. Aron (1202b) empfiehlt die Aufschließung der Mehle durch Fermentwirkung, wonach solche Produkte gut von schwierigen Fällen ausgenutzt werden sollen.

Wir begegnen in der Literatur von Zeit zu Zeit Angaben, die über eine erfolgreiche Vitamintherapie bei gewissen Störungen berichten. Kohlbrugge (1203) behandelte mit gutem Erfolg Cholera infantum mit Apfelsinensaft, eine Krankheit, die allgemein als Infektion oder Intoxikation aufgefaßt wird. Holt, Courtney und Fales (1204) behandelten mit gutem Erfolge einen Fall von „Intestinalem Infantilismus" mit Lebertran. Was diese isolierten Erfolge bedeuten, darüber haben wir kein Urteil.

Wir brauchen nicht speziell hervorzuheben, daß bei der Ernährung der Kinder dieselben Gesetze obwalten, die wir schon bei den Tieren formuliert haben. Außer den längstbekannten Nahrungsbestandteilen müssen wir für die Gegenwart der drei Vitamine sorgen, ferner ist es wichtig, daß sich die edleren

Bestandteile in einer nicht allzu großen Verdünnung im Nahrungsgemisch vorfinden. Manche von den verzeichneten therapeutischen Erfolgen mit den Vitaminen beruhen wohl darauf, daß entweder die betreffenden Vitamine, obwohl sie vorhanden waren, nicht ausreichten, oder daß das relative Verhältnis der einzelnen Nahrungsbestandteile zueinander nicht ganz richtig gewählt wurde. Auf solche Möglichkeit haben Weill und Mouriquand (1205), und was das B-Vitamin anbelangt, Daniels, Byfield und Loughlin (1206) hingewiesen. In diesem Sinne können wir gewisse Erfolge der Vitamintherapie bei einem schlecht definierten Krankheitszustand, der gewöhnlich als „Marasmus" oder Unterernährung (Malnutrition) bezeichnet wird, erklären. Eddy und Roper (1207), sowie auch Dubin und Lewi (l. c. 628) hatten bei den oben vermerkten Fällen deutliche Erfolge zu verzeichnen.

Was die Atrophie anbelangt, so wird sie nach der jetzigen Auffassung durch Fettzufuhr verursacht. In diesem Sinne sind auch die Angaben von Friedberg und Noeggerath (1208) zu deuten, die hier die Anwendung von zentrifugierter Brustmilch empfehlen. Diese erinnert uns an gewisse Versuche, die der Verfasser zusammen mit Dubin (l. c. 331) an Ratten ausführte. Diese Tiere erhielten eine vollständige synthetische Diät, die über 50% Fett enthielt. Die jungen Ratten waren imstande, dabei 2—3 Monate zu leben. Trotz des Vitamingehaltes der Nahrung wuchsen die Tiere nicht, sie büßten sogar 50% ihres Gewichts ein und sahen aus, wie die atrophischen Kinder meistens beschrieben werden. Die Tiere zeigten eine hochgradige Verfettung der Leber, in einigen Fällen Ödeme und Skoliose mit einer dauernden Kurvatur der Wirbelsäule. Eine physiologische Erklärung dieser Erscheinung steht einstweilen noch aus. Sollte es sich aber herausstellen, daß der Milchnährschaden sowie die Dekomposition von Finkelstein auf den großen Fettgehalt der Nahrung zurückzuführen sind, dann ließe sich der Einfluß des Fettes in der obigen Weise experimentell studieren.

Bei der Säuglingsatrophie fand Salge (1209) die Resorptionsfähigkeit zufriedenstellend. Energie- und Stoffwechsel dieser Kinder wurde von Bahrdt und Edelstein (1210) studiert. Die Assimilation der Fette wurde von Hutchinson (l. c. 1096) normal gefunden, Fettverluste sind aber ziemlich hoch infolge von voluminösen Stühlen. Der Eiweißgehalt des Blutes wurde von Utheim (1211) niedrig gefunden und sie glaubt, daß die Eiweißsynthese sich abnorm gestalte, in anderen Fällen dagegen soll eine Kohlenhydratüberernährung stattgefunden haben. Mattill, Mayer und Sauer (1212) geben an, daß die Glukosetoleranz der atrophischen Kinder höher ist als bei den normalen. Von Gladstone (1213) wurden Fruchtsäfte als Therapie empfohlen. Heilung mit Brustnahrung und in einem Falle mit Kuhmilch wurde von Marfan (1213a) beschrieben.

Die exsudative Diathese von Czerny (1214) steht nach Hess (l. c. 918) in keinem Zusammenhange mit Vitaminmangel. Der Zustand aber führt

oft zu Skorbut, Ekzemen und petechialen Blutungen. Nach Czerny ist diese Erkrankung konstitutionell bedingt und wird durch die schädliche Wirkung der Mästung, insbesondere mit Milch gefördert. Schippers (1215) fand in diesen Zuständen einen geringen Fettgehalt des Blutes. Marfan (1215a) betrachtet Athrepsie als eine Unterernährungskrankheit, aber nicht als Avitaminose, indem er annimmt, daß es sich um Fehlen spezifischer Enzyme der Brustmilch handelt. Wegen des jetzigen besseren Verständnisses der Nahrungserfordernisse des Säuglings ist eine gründliche Neubearbeitung dieser Ernährungsprobleme als sehr notwendig zu betrachten.

Die Ernährung des Menschen.

Eine Anleitung zum Studium von Pellagra und Hungerödem.

Eine der leitenden Ideen dieses Werkes besteht in der jetzt ziemlich gut bewiesenen Vermutung, daß es bei der Ernährung nicht genügt, daß die nötigen Nahrungsbestandteile zur Verfügung stehen, sondern daß sie sich auch im richtigen Verhältnisse zueinander befinden müssen. Dieser Ideengang entwickelte sich hauptsächlich aus Beobachtungen an Ratten. Wird diesen Tieren eine qualitativ richtig zusammengestellte Nahrung (ad libitum) zur Verfügung gestellt, so sehen wir doch oft Ernährungsfehler entstehen. Man wäre geneigt anzunehmen, daß diese Tiere nur mehr Nahrung zu sich zu nehmen brauchten, um alle Bestandteile in richtigen Mengen zu erhalten. In der Praxis dagegen zeigt sich, daß dies nicht der Fall ist. Mag das Tier noch so sehr seine Nahrungsaufnahme vergrößern, das Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander kann sich nicht ändern, wenn eine konstant zusammengesetzte Nahrung verabreicht wird. Diese zu große Verdünnung gewisser Komponenten kann wohl auch in der menschlichen Ernährung vorkommen und ein ziemlich unklares ätiologisches Bild ergeben.

Pellagra, Sprue, Hungerödem und der schon besprochene Mehlnährschaden der Kinder können vielleicht mit dem oben Gesagten in kausale Beziehung gebracht werden. Wenigstens zwei von den hier angeführten Erkrankungen sind neuerdings auf den Mangel von biologisch hochwertigem Protein zurückgeführt worden. Als solches wird im allgemeinen eine Anzahl von animalischen Eiweißstoffen angesehen. Sollte sich diese Auffassung als richtig herausstellen, dann müßten diese pathologischen Zustände von der Liste der Avitaminosen gestrichen werden, was auch tatsächlich von mancher Seite schon geschehen ist. Die ätiologische Aufklärung dieser Erkrankungen ist jedoch so wenig fortgeschritten, daß uns dieser Schritt einstweilen unberechtigt erscheint. Im jüngsten Kriege spielte die Ernährung eine viel

größere Rolle als gewöhnlich von den Laien angenommen wird. Zur Zeit des Krieges sahen wir einen immensen Stoffwechselversuch vor sich gehen, aus welchem eine große Anzahl von Schlußfolgerungen gezogen werden könnte, wenn nicht die ernste Lage kaltblütige Erwägungen verböte. Der verstorbene Pharmakologe Meltzer sprach sich einmal aus, daß die während des Krieges gesammelten Daten dringend einer Neubearbeitung bedürfen. Darin mag er wohl richtig gesehen haben, doch die Beweiskraft des großen unfreiwilligen Ernährungsversuches, den wir vor unseren Augen sich abspielen sahen, bleibt unerschüttert, und wir können uns ihn bei unseren Ausführungen zunutze machen. Eine Anzahl von Fragestellungen muß für unsere Zwecke hier eine kurze Besprechung finden, nämlich:

1. Die Frage nach dem Eiweißminimum.
2. Vergleich des Nährwertes von Pflanzen- und Tiereiweiß.
3. Die chemische Gruppe des Eiweißes, die ihm die hohe biologische Wertigkeit verleiht.
4. Einfluß der Kriegsernährung auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung.

Wegen Mangel an Platz können wir leider auf die skizzierten Fragen nicht sehr ausführlich eingehen. Dem Eiweiß im Ernährungssystem wurde immer eine Ausnahmestellung und mit Recht eingeräumt. Auch neuerdings begegnen wir diesen Ansichten in der Arbeit von Gigon (1216) und auch von Grumme (1217). Um so wichtiger ist es, das physiologische Eiweißminimum zu kennen. Wir wissen, daß wir hier den Ansichten von zwei Schulen begegnen, nämlich der Schule von Voit-Rubner, die ein hohes Eiweißminimum verlangt, und der Schule von Chittenden-Hindhede, die sich mit bedeutend niedrigeren Zahlen begnügt. Die Zahlen von Chittenden wurden von Hindhede (l. c. 732) noch bedeutend heruntergebracht. Hindhede (1218) konnte in einer großen Anzahl von langdauernden Ernährungsversuchen zeigen, daß Erwachsene bei 20 g täglich assimilierten Eiweißes bei 3900 Kalorien auf die Dauer leben und normal arbeiten können. Die Versuche sind wohl die längsten, die zu experimentellen Zwecken gemacht worden sind und besitzen eine große Beweiskraft. In einem konkreten Falle dauerte der Versuch 305 Tage und die Nahrung bestand aus Kartoffeln (vgl. S. 218), Margarine, manchmal Zwiebeln und Früchten. Hindhede glaubt, daß, wenn die Nahrung genug Kalorien enthielte, der richtige Eiweißgehalt sich von selbst einstelle, nur müsse man vorsichtig sein, daß die Nahrung genug Vitamine enthielte. In demselben Sinne fielen auch die Brotversuche von Hindhede (1219) aus. Bei dem Brote, das als Ganzkornbrot genossen wurde, erwiesen sich 30—35 g von assimiliertem Eiweiß als nötig. Die übrige Diät bestand außerdem aus Margarine und Früchten und der längste Versuch dauerte 242 Tage. Ein Versuch mit grob zerquetschtem Weizen (l. c. 791) dauerte 282 Tage. In manchen dieser Versuche ist es sogar merkwürdig,



daß die beteiligten Personen nicht an Skorbut erkrankten, doch ist es möglich, daß Früchte genossen wurden. Auch im Versuche mit Gerstenwassergrütze (1220) unter Zusatz von Margarine und Zucker gestalteten sich die Eiweißminimazahlen sehr niedrig. Hindhede (1221) befaßte sich auch mit der Frage des Fettminimums, was auch für die Beurteilung der Kriegsernährung von Wichtigkeit ist. In diesem Falle bestand die Versuchsnahrung aus Kartoffeln, Kohl, Rhabarber und Äpfeln ohne Fettzusatz. Die Versuchspersonen befanden sich während 16 Monaten in vorzüglichem Gesundheitszustand, so daß ein Mangel von Tiereiweiß und Fett nicht als die Ursache von Pellagra und Hungerödem betrachtet werden kann, da diese Ernährung viel länger dauerte, als es für die Entwicklung dieser Krankheiten nötig ist. Bang (1222) glaubt allerdings, daß die Versuchspersonen von Hindhede Ausnahmefälle sind und daß dadurch seine Resultate nicht ohne weiteres allgemein angewandt werden können, besonders nicht für Kinder und Lungenkranke.

Hindhede nimmt an, daß ein Gramm von Kartoffel- oder Broteiweiß, wenn assimiliert, genau einem Gramm Fleisch- oder Milcheiweiß entspricht; doch sind diese Ansichten bis jetzt noch nicht allgemein anerkannt worden. So haben z. B. in einer neuen Versuchsreihe an Ratten McCollum, Simmonds und Parsons (1222a) zeigen können, daß tierische Organe und besonders Niere eine pflanzliche Nahrung vervollständigen können, während Leber und Muskeln etwas geringere Wirkung entfalteten. Neumann (1223) glaubt ebenfalls, daß man von ausschließlicher Brotnahrung leben kann, Döllner (1224) dagegen nennt bei der Besprechung der Ätiologie des Hungerödems die letzte Erkrankung „Kartoffelkrankheit". Er sah diesen Zustand beim Genuß größerer Kartoffelmengen und Zerealien entstehen. Kraszewski (1225) glaubt, daß Kartoffel Ca- und Mg-arm sind und daher mit Brot und Gemüse ergänzt werden müssen. Auch über das Proteinminimum sind leider die einzelnen Autoren nicht ganz einig. Jansen (1226) berechnet, daß für einen Menschen von 62 kg Gewicht 2000 Kalorien und 60,5 g Protein nötig sind, allerdings waren die von Hindhede benutzten Diäten viel kalorienreicher. Sherman (1227) rechnet aus, daß für einen Erwachsenen von 70 kg Gewicht 44,4 g Eiweiß pro Tag nötig sind. Taylor (1228) kam bei seinen Studien über die Ernährung von englischen Kriegsgefangenen in Deutschland zum Schluß, daß 70—90 g Eiweiß verabreicht werden müssen. Benoit (1229) hat den Stoffwechsel einer ganzen Anzahl von kriegsgefangenen russischen Offizieren in Deutschland untersucht und kam zu dem Ergebnis, daß sie während 16 Monaten ohne jede Beschwerden bei 48 g Eiweiß und 1700 Kalorien auskamen, wobei das Eiweiß teils pflanzlicher, teils tierischer Abstammung war. Botazzi (1230) spricht sich gegen die Einführung der Chittendenschen Zahlen in der italienischen Armee aus. Kruse und Hintze (1231) akzeptierten ³/₄ der Voitschen Nahrungsbedürfniswerte;

mit dieser Frage beschäftigte sich auch Praußnitz (1232). Stille (1233) verteidigt die Ansichten von Hindhede gegenüber den Ansichten von Rubner. Er teilte die Nahrung mit, bei welcher er und seine Familie während des Krieges bestanden haben und welche sich aus 54,6 g Eiweiß und 2100 Kalorien zusammensetzte. Funk, Lyle und MacCaskey (1234) haben über einen 20tägigen Stoffwechselversuch mit Hefe, Reis und Weißbrot an 4 Männern berichtet. Mit 5—7 g Stickstoff wurde nahezu ein Stickstoffgleichgewicht erzielt. Die nicht sehr zufriedenstellenden Resultate waren vielleicht teilweise auf die Abwesenheit der Vitamine (besonders in Perioden ohne Hefe) oder auch auf eine relative Kalorienarmut zurückzuführen. Es war dies einer der wenigen Stoffwechselversuche, wo der Effekt solcher Nahrungsgemische auf die Zusammensetzung des Blutes studiert worden ist. Über den Nährwert der Bäckereihefe haben Hawk, Smith und Holder (1235) günstig berichtet, die Hefe vermochte 30% des Eiweißes zu ersetzen.

Nach dieser kurzen Betrachtung über das Proteinminimum kommen wir jetzt zum Vergleich des Nährwertes des Pflanzen- und tierischen Eiweißes. Daß hier ein großer Unterschied zugunsten des tierischen Eiweißes besteht, wird jetzt von vielen Seiten behauptet, und wie wir gesehen haben, von Hindhede zurückgewiesen. Die jetzige Meinung von Hindhede wurde schon vor vielen Jahren von Rutgers (1236) verteidigt. Boruttau (1237) hat an der Hand von Stoffwechselversuchen gezeigt, daß Pflanzeneiweiß gut ausgenutzt wird, er glaubt nicht, daß die biologische Wertigkeit den Gehalt an Vitaminen anzeigt, denn unpolierter Reis besaß einen niedrigeren biologischen Wert als der polierte Reis. Botazzi (1238) dagegen glaubt an den speziellen Nährwert von tierischem Eiweiß und Fett. Röse und Berg (1239) vertreten eine Ansicht, die sich der unseren nähert, indem sie annehmen, daß das Eiweißbedürfnis von der Art des Eiweißes sowie von der Zusammensetzung der übrigen Nahrung abhängt. Dem Milcheiweiß wird meistens eine Ausnahmestellung in der Ernährung eingeräumt. Auch neuerdings ist dies von Hart und Steenbock (1240) wieder behauptet worden, und wir müssen uns die Frage vorlegen, welche chemische Gruppe im Eiweißmolekül diesen besonderen Ernährungswert besitzt.

Diese Frage ist experimentell so ausführlich bearbeitet worden, daß darüber allein ein Buch geschrieben werden könnte. Aus diesen Gründen müssen wir uns an die Hauptresultate halten. Die sogenannte biologische Wertigkeit von Eiweißkörpern ist von Thomas (l. c. 1) an verschiedenen Produkten bestimmt worden und ergab folgende Zahlen:

Ochsenfleisch	104	Reis	88	Erbsen	56
Kuhmilch	100	Kartoffeln	79	Weizenmehl	40
Fisch	95	Kasein	70	Maismehl	30

Diese Tabelle fußt auf der Auffassung von der Bedeutung der Ähnlichkeit der Tiereiweiße mit den Organproteinen und ist bedingt durch ihren relativen

Gehalt an lebenswichtigen Aminosäuren. Eine ganze Anzahl von Aminosäuren wurden als solche erkannt. Doch hat sich bei dem Studium der Nahrungsbedürfnisse der niederen Organismen (die Hefe mit inbegriffen) herausgestellt, daß manche Eiweißkörper Substanzen enthalten, die bei der Hydrolyse bis jetzt noch nicht aufgefunden worden sind. McCollum und Davis (l. c. 97) glauben gefunden zu haben, daß, wenn man Kasein autoklaviert, seine Nährkraft bedeutend abnimmt, doch ließ sich nach Funk und Macallum (l. c. 98) dieser Übelstand durch Zufuhr mancher vitaminhaltiger Produkte beseitigen. Es ist jedoch nicht unmöglich, daß das Erhitzen mancher Proteine ihren Nährwert herabsetzen kann. Mueller (l. c. 167a) machte in diesem Zusammenhange eine interessante Beobachtung bei der Züchtung von Streptokokken, nämlich daß Pepton, Kasein, Edestin in der Tryptophanfraktion eine Substanz enthalten, die für das Wachstum dieser Mikroorganismen unentbehrlich zu sein scheint. Mueller war der Meinung, daß es sich hier um eine neue Aminosäure handele und er wurde darin bestärkt, nachdem ungefälltes Kasein dieselben Eigenschaften besaß. Doch kann strenggenommen dieser Umstand nicht gegen die Vitaminnatur dieser Substanz aufgeführt werden, denn erstens erwies sich die wirksame Substanz so stark adsorbierbar, daß sie mit Tierkohle quantitativ entfernt werden konnte; zweitens wird die Substanz bei der ersten Kaseinfällung mitgefällt, sodaß dies aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei der Umfällung geschieht. Durch Umfällung des Kaseins läßt sich vielleicht keine Abtrennung erzielen. Wir sahen bei anderen Bakterien, daß die vitaminähnlichen Substanzen dort sogar nicht durch Papier filtriert werden konnten ohne adsorbiert zu werden. Wolle, Seide, Gelatine und hydrolysierte Hefe erwiesen sich als unwirksam. Was die Natur dieser Substanz anbelangt, so befand sie sich in der Tryptophanfraktion; wurden aber die in dieser Fraktion gefundenen Substanzen auf die obige Wirkung geprüft, so wurde kein Resultat erhalten. Wurde die Fraktion mit Phosphorwolframsäure gefällt, so verschwand die Wirkung in der Fällung wie auch im Filtrat. Wurde die Fraktion kristallisiert, so blieb die Substanz immer im Filtrat und erwies sich als nicht sehr stabil. De Souza und McCollum (l. c. 529) sahen, daß hydrolysiertes Fleisch auf Hefewachstum eine Wirkung entfaltete. Verfasser sah mit Dubin (nicht publiziert), daß ein vollständig extrahiertes Fleisch (der letzte Auszug nicht mehr auf Hefe wirkend), wenn hydrolysiert, eine deutliche Wirkung zeigte. Die Frage, ob wir es hier mit einem Vitamin oder einer unbekannten Aminosäure zu tun haben, muß vorläufig offengelassen werden, doch erscheint es uns nicht unmöglich, daß die obigen Befunde einen neuen Ansporn zum Studium des Eiweißes liefern werden, indem wir über eine biologische Reaktion verfügen, die uns bei der Fraktionierung gute Dienste leisten könnte. Auch die Eiweißnährwerte können uns in einem neuen Lichte erscheinen, denn die Versuche zeigen jedenfalls, daß manche Proteine in einem mehr oder weniger unge-

reinigtem Zustande (denn der Reinheitsgrad läßt sich natürlich nicht feststellen) außer den bekannten Spaltungsprodukten, noch etwas enthalten, das uns bis jetzt verborgen blieb. Es ist sehr verlockend, diese Substanz mit der Ätiologie der Pellagra und ähnlichen Zuständen in Beziehung zu bringen, obwohl wir zugeben müssen, daß Anhaltspunkte dafür zur Zeit nur spärlich vorhanden sind. Diese Annahme erklärt aber vorzüglich manche von den uns über Pellagra bekannten Tatsachen, wie wir bald sehen werden.

Daß der Eiweißgehalt eines Nahrungsgemisches von Bedeutung ist, ergab sich ohne weiteres aus den älteren Arbeiten von Osborne und Mendel, die die Eiweißminima verschiedener Produkte an Ratten bestimmten. Die Versuche wurden allerdings nicht vom Standpunkte der Vitamine ausgeführt. Bei der Besprechung der Geflügelberiberi sahen wir, daß ein Überschuß von Kohlenhydraten in der Nahrung den Ausbruch der Erkrankung beschleunigt, von Proteinen dagegen verlangsamt. Verfasser hat nun mit Dubin (l. c. 331) Versuche an Ratten ausgeführt, bei welchen sich die Nahrungskontrolle besser gestaltete. Die Vitaminzufuhr war in allen Diäten konstant und die Nahrungszusammensetzung schwankte nur in ihrem Gehalt an Eiweiß, Fett, Stärke und Zucker. Die Zusammensetzung war wie folgt:

Diät	Fleisch	Zucker	Stärke	Speck	Salze	Hefe autol.	Apfelsinensaft ccm	Agar	Lebertran
Fleisch . .	49	12	12	12	3	4	3	3	5
Zucker . .	12	49	12	12	3	4	3	3	5
Stärke . .	12	12	49	12	3	4	3	3	5
Speck . .	12	12	12	49	3	4	3	3	5

die erhaltenen Resultate sind in Tabelle unten zusammengestellt.

Diät	Gewichts- Zunahme % (in den ersten 20 Tagen)	Gewichts- Abnahme % (in den ersten 20 Tagen)	Gewichts- Zunahme % (in den darauffolgenden 55 Tagen)	Gewichts- Abnahme % (in den darauffolgenden 55 Tagen)	Totalgewichts-Zunahme in Prozent [1])
Fleisch	43	—	86	—	129
Zucker	15	—	55	—	70
Zucker + Vitamin	15	—	145	—	160
Stärke	6	—	62	—	68
Stärke + Vitamin	6	—	165	—	171
Speck	—	9	—	8	— 17
Speck + Vitamin	—	9	34	—	25

Das Vitamin B wurde an den verzeichneten Stellen nach 55 Tagen zugesetzt. Die einzelnen Bestandteile wurden sehr sorgfältig gereinigt und auf

[1]) In diesem Falle gelten die Zahlen für 60 Tage, da die Tiere nach dieser Zeit normale Größe erreichten.



den Vitamingehalt geprüft, dies gilt besonders für das Fleisch, Wir sehen, daß die Ratten bei mehr Fleisch keiner Extravitaminzulage bedürfen, während die Tiere bei Kohlenhydratüberschuß sich unter dieser Behandlung auffällig schnell erholten. In einer anderen Reihe wurden Ratten mit stärke- und fleischreicher Nahrung vergleichsweise gefüttert, ohne B-Vitamin. Die Ratten mit Fleisch (Kurve VII, S. 307) leben bedeutend länger als die mit Stärke (Kurve VIII). Die Verhältnisse sehen wir am besten aus dem hier beigegebenen Diagramm.

Ähnliche Versuche wurden von Maignon (1241) ausgeführt, doch schenkte er den Vitaminen keine Aufmerksamkeit. Auch von Grafe (1242) wurden derartige Experimente an Hunden angestellt; auch Emmett (1243)

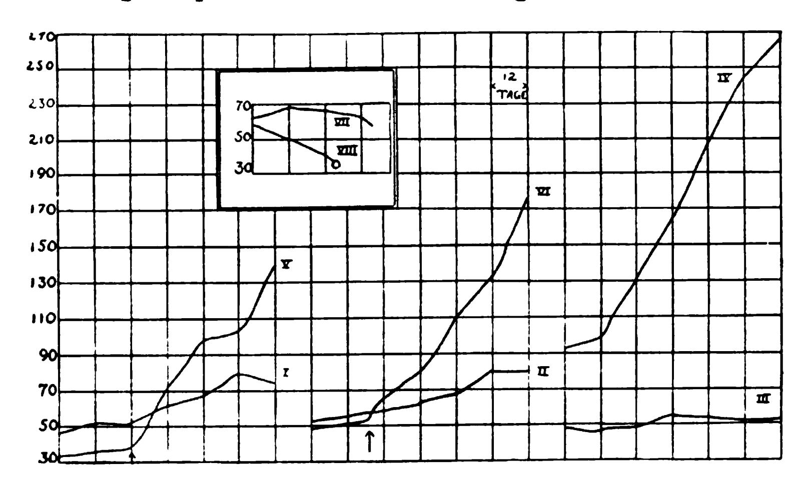


Abb. 64. Vitaminbedürfnisse der Ratten bei eiweiß-, kohlenhydrat- und fettreichen Nahrungsgemischen. Nahrungszusammensetzung s. S. 306.

I Stärkediät.	VI Eiweiß ohne Extravitamin.
V Stärkediät + B-Vitamin nach 14 Tagen.	VII Eiweiß ohne B-Vitamin.
II Zuckerdiät.	VIII Stärkediät ohne B-Vitamin.
IV Zuckerdiät + B-Vitamin nach 20 Tagen.	○ = Tod.
III Fettdiät.	Pfeil = Extravitaminzulage.

beschäftigte sich mit derselben Frage, doch steht uns ein ausführlicher Bericht darüber noch nicht zur Verfügung. Tachau (1244) vermutete schon vor einigen Jahren, daß die Ausnutzung gewisser Nahrungsbestandteile, wie des Zuckers, von dem Eiweißgehalt der Nahrung abhängig sein kann.

Welche Bedeutung kommt nun den oben beschriebenen Versuchen zu. Sie zeigen, daß die Eiweißkonzentration in einem gegebenen Nahrungsgemisch von der größten Bedeutung ist. Die Verdünnung des Eiweißes und der Vitamine durch größere Kohlenhydratzufuhr ist nicht ohne Folgen. Bei Gegenwart von viel Eiweiß sind die Vitaminbedürfnisse des Organismus auf das Minimum beschränkt. Wie dies zu erklären ist, darüber verfügen wir über keine festen Anhaltspunkte. Das Eiweiß wirkt vielleicht dadurch vitaminsparend, daß es, verglichen mit anderen Nahrungs-

bestandteilen, bei der Verdauung und Assimilation weniger Vitamine benötigt. Vielleicht ist der Gehalt an der oben beschriebenen, für das Wachstum von Mikroorganismen nötigen Substanz im Eiweiß bei diesem Vorgang von Bedeutung. Hieraus wird uns klar, daß die Ätiologie der Pellagra und des Hungerödems mit dem einzigen Worte: „Fehlen von Tiereiweiß" nicht erledigt werden kann. Wäre dies der Fall, so müßten wir in den Berichten aus Zentraleuropa vielen Pellagrafällen begegnen, was durchaus nicht der Fall ist. Außerdem ist es zweifelhaft, daß zwei so verschiedene Erkrankungen wie Pellagra und Hungerödem von derselben Ursache, Fehlen von Eiweiß, ausgehen können. Wenigstens in einem Falle muß logischerweise ein Irrtum vorliegen. Obwohl wir fest an die diätetische Ursache der beiden Erkrankungen glauben, müssen wir die Theorie, daß sie durch Fehlen von animalischem Eiweiß entstehen, entschieden zurückweisen. Wäre dies die wahre Ursache, dann müßten wir unter den Millionen von Menschen, die von einer ausschließlichen Pflanzennahrung leben, viel mehr Pellagra antreffen. Bei beiden Krankheiten, Pellagra und Hungerödem, scheint das Verhältnis zwischen dem Eiweiß, Kohlenhydraten und Vitaminen (vielleicht ist auch der kalorische Wert der Nahrung oft zu niedrig) nicht richtig zu sein und dies ist alles, was wir heute darüber wissen.

Wir kommen nun zu der Betrachtung des Ernährungszustandes in Europa während des Krieges sowie der Wirkung dieser Ernährung auf den allgemeinen Ernährungszustand der Bevölkerung. Die Ernährungsweise in Deutschland zu dieser Zeit wurde von Haupt (1245), Mason (1246), Bornstein (1247) und von anderen Autoren beschrieben. Zuntz und Löwy (1248) konstatierten, daß schon am Anfang des Krieges kräftige Männer ca. 12% ihres Körpergewichts verloren; Rosenthal (1249) fand häufig eine Störung des Lipoidstoffwechsels. Der Einfluß auf die Kinder und die Neugeborenen wurde von Hoffmann (1250), Jahreiß (1251), Bloch (1252), Kaupe (1252a) und Hamburger (1522) studiert. Die schlechte Ernährung hatte offenbar keinen leicht erkennbaren Einfluß auf das intrauterine Leben. Die Größe und das Gewicht der Neugeborenen war nicht sehr von den normalen Werten verschieden. Für die Kinder des Schulalters sehen wir die Berichte von Abderhalden (1253), Pfaundler (1254) und Blanton (1255), die alle auf die schlechtere Entwickelung der Kinder in körperlicher und geistiger Hinsicht hinwiesen. In Belgien wurde dasselbe von Demoor (1256) und Duthoit (1256a), in Frankreich von Nobécourt (1257) konstatiert. Über die Effekte des Krieges in Polen berichtete Fronczak (1258), in Dänemark und der Schweiz Rosenfeld (1259).

Eine exakte Zusammensetzung der Nahrung (pro Woche) wurde von Berg (1260) aus dem Jahre 1917 in Dresden berichtet:



Gramm per Woche

Ganz-Roggenbrot	1500	Grieß	14	Eier	85
Weizenbrot	350	Zucker	21	Käse	14
Kartoffeln	630	Schweinefleisch	126	Früchte und Gemüse	400
Kohlrabi	3500	Butter od. Margarine	35	Kaffeersatz	14

Dies gab pro Tag 33 g Eiweiß, davon in tierischer Form 4 g, Fett 10 g und 1217 Kalorien. Wir ersehen daraus, daß die Nahrung an Eiweiß, Fett Kalorien und Vitamin A und (wahrscheinlich manchmal auch C) Mangel litt. Viele von den beobachteten Ernährungsstörungen in Deutschland wurden durch Fettarmut erklärt und auf diesen Nahrungsbestandteil wurde sehr viel Gewicht (Thoms 1261) gelegt. Es ist zwar wahr, daß die Fettarmut den kalorischen Wert einer Nahrung bedeutend herunterdrückt, doch ist die Fettarmut sehr oft mit Mangel an A-Vitamin verwechselt worden. Denn ohne Fett kann man sehr gut leben, was von Osborne und Mendel (1262) wieder an Tieren demonstriert worden ist. Diese Autoren zeigten, daß Ratten bei fettfreien Gemischen, aber in Gegenwart von A-Vitamin vorzüglich wachsen können und gegenüber der üblichen Nahrungszusammensetzung eine doppelte Nahrungsmenge zu sich nehmen. Das Wachstum gestaltet sich in den ersten Stadien infolge einer größeren Eiweißeinnahme viel günstiger. Drummond (1262a) erhielt mit fettfreien Nahrungsgemischen dieselben Resultate wie Osborne und Mendel. Diese Resultate finden ihre Parallele in Versuchen an Kindern und Erwachsenen, die wir schon besprochen haben.

Wenn der Fettmangel nicht an der schlechten Ernährung in Deutschland schuldig war, wie kam es zu den sehr ausgesprochenen Ernährungs, störungen. In einer ganzen Anzahl von Arbeiten zeigte Hindhede (1263) wie dies zustande kam. Obwohl Deutschland zu Anfang des Krieges in bezug auf Nahrungsreserven besser als Dänemark stand, ist man in Deutschland wegen des Glaubens an den besonderen Nährwert der tierischen Nahrung und des großen Eiweißbedürfnisses, mit dem Viehbestand bis zuletzt schonend umgegangen, weswegen dieser sehr viel von der eventuell für den Menschen in Frage kommenden Nahrung verzehrte. Dies galt besonders für Schweine, die ähnlich wie die Menschen ernährt wurden. Auf diesen Umstand haben auch Kuczynski und Zuntz (1264) hingewiesen. In Dänemark dagegen ließ man den Viehbestand durch passende Gesetzgebung zurückgehen; infolgedessen hatte das dänische Volk eine Nahrung, die nach Hindhede (1265) in folgender Weise zusammengesetzt war:

Gramm per Woche

Ganz-Roggenbrot	1860—2036	Vollmilch	700—2100	Käse	125—140
Weizenbrot	420—700	Magermilch	700—1400	Bier	700
Kartoffeln	2500—3500	Ochsenfleisch	175—500	Früchte, Gemüse	700
Grieß	210—350	Schweinefleisch	175—314	Kaffee	35—60
Zucker	448—467	Butter, Margarine	250		

Dies gab pro Tag 57—68 g Eiweiß, davon tierischen Ursprungs 17—33, 48—59 g Fett und 2300—2400 Kalorien. Von der dänischen Normalnahrung unterscheidet sich diese Kriegsnahrung durch überhaupt weniger Eiweiß und durch Substituierung von tierischem Eiweiß durch die pflanzliche Art. Was war nun der Effekt dieser Ernährungsweise auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung? Die Mortalität sank auf 10,4 pro Mille, die niedrigste Zahl von allen Ländern. Es war eine deutliche Verminderung von Infektionen, Tuberkulose inbegriffen, zu konstatieren und eine bemerkenswerte Senkung der Krebsmortalität, die auf 50% des früheren Wertes sank. Leider ist es nicht sicher, wieviel von dieser Besserung des Allgemeinzustandes der Diät und wie viel der Abstinenz von Alkohol, Tabak und Kaffee zuzuschreiben ist. Von den Avitaminosen in Dänemark kamen uns nur Berichte über das Vorkommen von Keratomalazie zu, die wir später behandeln werden. In Deutschland dagegen sah man, obwohl es an A-Vitamin mangelte, kaum Keratomalazie.

Wir verfügen noch über andere Beobachtungen über den Einfluß der Kriegsnahrung auf den allgemeinen Zustand und dadurch bedingte pathologische Erscheinungen, von Neuhaus (1266) bearbeitet. Bei Frauen wurde viel Kriegsamenorrhöe von Nilsson (1267) gesehen. Puerperale Eklampsie war nach Gessner (1268) sehr stark vermindert. Auf die Laktation wirkte die Kriegsernährung nach Momm (1269) und Klotz (1270) sehr ungünstig, auch die Resistenz gegen Drogen war nach Zernik (1271) vermindert. Die Zahl der Tuberkulosefälle war in Deutschland [Kiefer (1272)] und in England (1273) sehr vergrößert. Beim Krebs dagegen geschah das Gegenteil [nach Rumpel (1274)] und dasselbe gilt auch für Diabetes nach Rumpel, sowie nach Elias und Singer (1275). Der Einfluß auf die Augenkrankheiten wurde von Seefelder (1276) studiert.

Aus dem Gesagten ersehen wir, daß trotz der geringen Menge von Tiereiweiß in der Kriegsdiät von Mitteleuropa keine Ausbrüche von Pellagra beobachtet wurden, worüber S. Harris (1277) berichtet; auch trotz des Mangels an A-Vitamin recht wenig Keratomalazie. Dagegen wurde viel Skorbut, den wir schon besprochen haben und Hungerödem angetroffen. Wir sahen aus dem großem dänischen Stoffwechselversuch, daß 68 g Eiweiß (mit 27 g Tiereiweiß) pro Tag mit 50 g Fett und 2500 Kalorien völlig genügten, um die Erfordernisse zu decken. Daß darin das Eiweiß vielleicht noch vermindert und durch gutes Pflanzeneiweiß ersetzt werden kann, beweisen die Versuche von Hindhede.

Pellagra.

Pellagra ist eine nicht kontagiöse, endemische Krankheit der maisessenden Landbevölkerung, die vorwiegend in Norditalien, Rumänien, Südtirol und Nordamerika vorkommt. Die Krankheit besteht in einem spezifischen Erythem



der Haut, Stomatitis, Gastroenteritis und schweren degenerativen Veränderungen des zentralen Nervensystems; der Verlauf ist akut oder chronisch, die Sterblichkeit bedeutend. Pellagra wurde speziell von Bouchard (1278), Roussel (1279), Marie (1280), Roberts (1281), Schilling (1282), Niles (1283) und Harris (1284) besprochen.

Geographische Ausbreitung der Pellagra.

Norditalien ist das wichtigste Pellagraland; hier ist die Krankheit seit 1700 bekannt; am stärksten ist Piemont, die Lombardei, Venezien und Emilien befallen, viel schwächer Mittelitalien. Der Süden ist fast frei und auf Korsika, Sardinien und Sizilien ist Pellagra unbekannt. Die italienische Pellagra nimmt offenbar ab; im Jahre 1898 waren 3987 Todesfälle, 1905 2359 Todesfälle verzeichnet.

Der Zensus zeigte:

Im Jahre	1879	97855	Pellagrafälle
„	1881	104067	„
„	1899	72603	„
„	1905	55029	„
„	1910	33869	„

In Österreich, besonders in Südtirol, waren zwischen 1875 und 1905 zahlreiche Fälle bekannt geworden, seit dieser Zeit nahmen sie aber rasch ab; so fiel die Zahl der Kranken in Rovereto nach Weiß (1285) von 8053 im Jahre 1904 nach der Einführung von Kartoffeln auf 3503 im Jahre 1912. In Rumänien wurde die Zahl der Pellagrakranken vor ein paar Jahren auf zirka 75000 berechnet; in Serbien und Bulgarien nimmt die Pellagra anscheinend zu.. In England haben Sambon und Chalmers (1286), Box (1287), Low und Yellowlees (1288) einige Fälle beschrieben. Doch scheint die Diagnose von sporadischen Fällen etwas unsicher zu sein, obwohl sie nicht ausgeschlossen sind. In Frankreich soll die Erkrankung erst seit Napoleon I. bekannt geworden sein, besonders in den Sumpfgegenden von Landes, wurde aber durch Roussel (l. c. 1279) total zum Erlöschen gebracht.

In Agypten, besonders in Unterägypten, finden wir einen unbedeutenden Pellagraherd. In Kanada wurden Fälle von Pinault (1289), Rolph (1290) und Mackay (1290a) beobachtet. Dagegen war Pellagra in Nordamerika vor einigen Jahren in steter Zunahme, anscheinend seit dem Jahre 1880; manche Autoren dagegen glauben, daß sie erst seit 1900 aufgetreten ist. Der Verlauf dort ist viel akuter als in Italien und die Sterblichkeit bedeutend höher. Die Endemie ist am stärksten in den Südstaaten (besonders Texas, Arkansas, Louisiana, Mississippi, Kentucky, Tennessee, Alabama, Virginia, Nord- und Südkarolina, Georgia) und Mexiko. Lavinder (1291) zählt in den Jahren 1907 bis 1912 30000 Pellagrafälle mit 40% Sterblichkeit. Petersen (1292) berichtete

vor kurzem, daß im Jahre 1915 in den Vereinigten Staaten aus dieser Ursache 10663 Todesfälle vorkamen, im Jahre 1916 aber nur 6289; in südlichen Staaten sollten die Pellagrakranken zu dieser Zeit etwa ½% der Bevölkerung ausmachen, womit sich die Zahl der Kranken dort auf 165000 stellen würde. Aus der Kanalzone wurden Fälle von Deeks (1293) mitgeteilt, welche bei kohlenhydratreicher Nahrung entstanden sind. In Südamerika hat Tuttle (1294) Fälle beschrieben. McDonald (1295) sah Pellagra in Antigua, Nicholls (1296) auf der Insel St. Lucia, de Kock und Bonne (1297) in Surinam.

Verlauf der Pellagra.

Pellagra breitet sich auf dem Lande aus, während die Städte frei von der Krankheit bleiben. In Italien und Ägypten befällt die Krankheit die ärmere Landbevölkerung, in Nordamerika dagegen erkranken auch wohlhabende Landbewohner, welche aber immer die gewöhnliche ländliche Lebensweise führen. Nach Roberts (1298) veränderte sich in den letzten Jahren das Bild der Pellagra in den Vereinigten Staaten; die akute Form gleicht dort mehr der italienischen Erkrankung, und manche Formen sind so mild, daß sie leicht übersehen werden können. Die Erkrankung kommt öfters bei Frauen als bei Männern vor, und zwar wird das Verhältnis zwischen beiden Geschlechtern verschieden angegeben (2:1 oder 3:1). Nach Siler und Garrison (1299) wie auch nach Grimm (1300) kommt die Pellagra oft nach einer Geburt vor und in 83% aller Fälle bricht sie in Familien aus, die sich in schlechten ökonomischen Verhältnissen befinden.

Die ersten Attacken sowie Rezidive ereignen sich in Italien meist im Frühjahr, im März oder April, in Nordamerika vom Februar angefangen, den ganzen Sommer hindurch bis zum Spätherbst. Winterremissionen gehören zum Typus der Krankheit. Über Winterfälle in Amerika haben Wellman und Sparkes (1301) berichtet.

Die Pellagra verschont kein Alter, doch sind Fälle bei Säuglingen scheinbar sehr selten. Niles (l. c. 1283) sagt z. B., daß ihm persönlich kein Fall unter 5 Jahren und wenige unter 10 Jahren bekannt geworden sind. Fälle bei älteren Kindern kommen nach Snyder (1302) oft vor, so sollen 10% der Fälle unter 15 Jahren alt sein. In einem Falle der Erkrankung einer Mutter, die ihr Kind bis zu 6 Wochen stillte, stellten sich ein paar Tage später beim Kinde mit künstlicher Ernährung Pellagrasymptome ein. Weston (1303) fand 15 Kinderfälle in Kolumbia, von welchen ein Fall eine erkrankte Mutter hatte; es entwickelte sich Pellagra, kurz nachdem die Brustnahrung eingestellt wurde. Voegtlin und Harries (1304) teilten einen sehr interessanten Fall mit. Es handelte sich um einen fünfmonatlichen, brusternährten Säugling, dessen Mutter keine Symptome zeigte. Byfield (1305) beschreibt eine pellagraähnliche Erkrankung bei 17 Kindern unter 4 Jahren, für die er aber eine infektiöse und nicht eine alimentäre Ursache annimmt. Eine ähnliche

Beobachtung steht uns von Zahorsky (1305a) zur Verfügung. Nach Murphy (1306) ist die Erkrankung bei den Kindern viel milder, ohne nervöse Symptome.

Pellagra ist nicht hereditär, dagegen zeigen die Kinder der Pellagrösen oft Zwergwuchs, geistige Schwäche und andere Degenerationsmerkmale. Die Krankheit ist nicht kontagiös, niemals wurde eine Infektion in einem Waisenhaus, unter Gästen einer Sommerfrische, nach Goldberger (1307) niemals unter Ärzten und Wärtern eines Pellagrakrankenhauses beobachtet.

Der Verlauf der Krankheit ist sehr verschieden; es gibt schwere akute Fälle, die nach einigen Wochen letal enden, und chronische Formen mit Remissionen und jahrelanger Dauer. Bei der Betrachtung von 100 Fällen sah Wood (1308) die ersten Symptome in folgender Weise verteilt: Haut in 100%, gastrointestinale Störung in 77%, Symptome im Mund manchmal vor den Hautsymptomen. Von den Hautsymptomen kamen 97% an Händen und Unterarm vor, in 39 Fällen nur an den Händen, meistens an den unbedeckten Körperstellen, in einem Falle aber perianal und zweimal am Rumpf. Nach Roberts (l. c. 1281) kommen im ganzen vier verschiedene Krankheitstypen vor.

1. Akute maligne Form. Dauer 2 Wochen bis 3 Monate. Kann als erste Attacke erscheinen oder im Verlaufe der Krankheit, oder endlich terminal in chronischen Fällen mit Prostration, Konvulsionen, Fieber und Diarrhoe. Kontinuierliches Fieber 38—40,5°. Puls 120—130, klein, oft arhythmisch. Die Zunge tiefrot, fissuriert, schmerzhaft; schmerzhafte Stomatitis und Pharyngitis; typische Dermatitis, Hautpetechien. Dazu gesellen sich nicht selten: Tremor, Konvulsionen, Tetanus, Delirium, Inkontinenz. Diese Form wird oft „typhoide Pellagra“ genannt.

2. Leichte subchronische Form. Vorwiegend bei jungen Individuen, leichte Fälle mit Dermatitis und Dyspepsie, mit Ausgang in Heilung. Dauer 1—2 Jahre, kein Fieber. Diese Form ist sehr häufig in Italien und Rumänien, seltener in Amerika. Die Symptome bestehen in leichter Dermatitis am Handrücken und Handgelenk, Rötung der Mundschleimhaut, Konstipation oder leichter Diarrhoe.

3. Schwere kachektische subchronische Form. Temperatur anfänglich etwa 37,7°. Puls 100. Sehr ernste Symptome seitens des Digestionstraktus: die Zunge tiefrot, erodiert, Mund- und Pharynxschleimhaut tiefrot, schmerzhaft, Zahnfleisch geschwollen, blutend: Nausea, Erbrechen, Gastralgie, hartnäckige seröse Diarrhoe, Gewichtssturz. Später zerebrale Symptome, Geistesschwäche, skelettartige Abmagerung.

4. Chronische Form. Dauer 1—20 Jahre. In den meisten Fällen werden 3 Perioden unterschieden: A. Erste Periode mit Dermatitis und Dyspepsie, wie bei leichten subchronischen Fällen. B. Zweite Periode, Symptome seitens des Digestionstraktus werden ernster, es treten Gastralgie, tabetoide Magenkrisen, Erbrechen, Diarrhoe, Tenesmen, mitunter Dyspnoe und leichte Hydropsien auf; Puls 80—100, typische Dermatitis; bei Remissionen ist die

Gesichtshaut braunrot, schuppend, Handrücken braunrot, runzelig, greisenhaft. Zu diesem Bilde gesellen sich Gehirn- und Rückenmarksymptome: unsicherer Gang, Vertigo, Tremor, epileptiforme und tetanische Anfälle, Kontrakturen, gesteigerte Reflexe. So kommt es früher oder später zur dritten Periode mit Kachexie und Geistesschwäche, mitunter mit Hemiplegie oder Paraplegie und endlich mit seröser terminaler Diarrhoe, Petechien, Muskelatrophie, Inkontinenz. Normale Temperatur gehört zur Regel, nur ausnahmsweise wird terminales Fieber in den letzten Tagen der Krankheit beobachtet.

Außer diesen 4 Typen kommen noch leichte abortive Formen vor, die wir noch bei der experimentellen Pellagra beim Menschen besprechen werden.

Symptomatologie und Anatomopathologie der Pellagra.

1. Gastrointestinaler Kanal. Diagnostisch wichtig ist die pellagröse Zunge: im Frühstadium belegt, später tiefrot, fissuriert in der Mitte und an den Rändern, oft schmerzhaft. Das Zahnfleisch schwammig, rot, leicht blutend, wie beim Skorbut; manchmal alveolare Pyorrhoe. Schwellung und Rötung der Mund- und Pharynxschleimhaut; mitunter Aphthen oder kleine Blasen, Pyrosis, Gastralgie, Übelkeit, Erbrechen. Bei der Magenuntersuchung in 20 Fällen hat Johnson (1309) bei 16 Fällen Salzsäuremangel konstatiert. Dieser Befund wurde durch Givens (1310) bestätigt. Er fand aber auch Fälle, bei denen Salzsäure und Pepsin nachweisbar waren, besonders bei Kindern.

Wichtig ist die pellagröse Diarrhoe; bei einem Frühjahrsanfall kommt es zu 10—20, oft schleimigen und blutigen, täglichen Entleerungen. Im Terminalstadium werden die Entleerungen noch häufiger, serös farblos. Indikanurie wurde oft gefunden. Sämtliche Symptome seitens des Gastrointestinaltraktus scheinen zentralen Ursprungs zu sein. Siler (1311) möchte die Fälle ohne gastrointestinale Störung nicht als Pellagra ansehen, doch scheint es uns, daß eine solche Abtrennung nur künstlich wäre.

Anatomisch-pathologisch wurde im Magen in akuten Fällen Schwellung, Rötung mit Erosionen, besonders am Pylorus gefunden. In chronischen Fällen ist die Magenschleimhaut blaß, mit Schleim bedeckt und die Muskularis atrophisch. Im Darm: in akuten Fällen Enteritis mit Ulzerationen in Dünn- und Dickdarm, seltener im Duodenum, in chronischen Fällen war nach Lynch (1312) die Mukosa blaß, mit Schleim bedeckt, atrophisch, die Muskelschicht verdünnt. Die Leber ist derb, atrophisch, seltener fettig entartet.

2. Haut. Die pellagröse Dermatitis gehört zu den wichtigsten Frühsymptomen der Krankheit. In leichten Formen ist diese Dermatitis makulopapulös, in schweren, akuten Formen vesikulös oder bullös mit intensiver Rötung. Ödem und Schmerz. Sie erscheint in typischer Weise symmetrisch am Handrücken und Handgelenk (der pellagröse Handschuh), dann am Nacken, seltener am Gesicht, an den Füssen (der pellagröse Schuh). Diese Dermatitis



wurde von Gurd (1313) mit der Röntgenstrahlen-Dermatitis verglichen. Der pellagröse Schuh und Handschuh reicht oft bis zu einem Drittel des Unterarms resp. des Unterschenkels. Am Gesicht lokalisiert sich die Dermatitis an den



Abb. 65.



Abb. 66.



Abb. 67.

Abb. 65—67. Verschiedene Formen und Lokalisationen des Pellagraerythems. (Abb. 65—66 nach Roberts, Abb. 67 nach Zeller).

Nasenflügeln, Schläfen, hinter den Ohren; manchmal treten Ekchymosen an den Augenlidern auf. Am Ellenbogen, am Unterarm bleibt die Haut lange Zeit rauh und schuppend; diese langdauernde Schuppung kann mitunter am Gesicht, an den Schultern, sogar am ganzen Körper auftreten. In chronischen Fällen werden manchmal die Nägel grauweiß, verdickt und brüchig. Bei

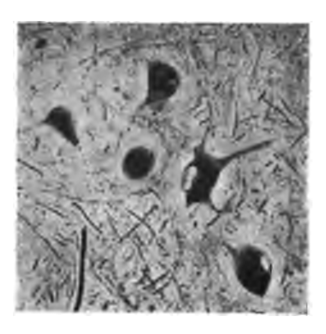


Abb. 68. Vorderhornzellen mit asymmetrisch gelegenem Kern bei Pellagra. (Nach Mott.)



Abb. 69. Betzzelle im motorischen Cortex. (Nach Mott.)

Remissionen erscheint die Haut an den affizierten Stellen braunrot, mitunter dunkelbraun, dies in seltenen Fällen am ganzen Körper.

Es ist von ätiologischer Wichtigkeit, daß bei der Produktion der menschlichen experimentellen Pellagra durch Goldberger (1314) sich die ersten Symptome am Skrotum befanden. Dieser Umstand hat manche Autoren



Abb. 70. Rückenmark, Regio lumbalis bei Pellagra. (Nach Mott.)

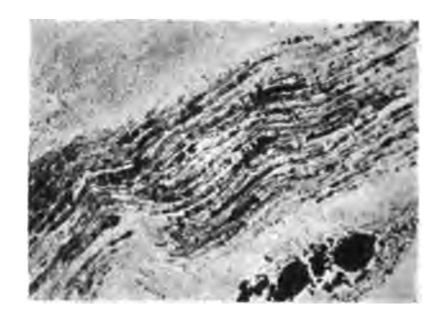


Abb. 71. Nervus ischiadicus bei Pellagra. Längsschnitt. (Nach Mott.)

dazu bewogen, an der Beweiskraft der Befunde von Goldberger zu zweifeln, indem behauptet wurde, daß er es nicht mit echter Pellagra zu tun hatte. Infolgedessen ist es wichtig hier anzuführen, daß Deiaco (1315), Merk (1316), Deeks (l. c. 1293), Crosby (1317) und Woods (l. c. 1308) diese Lokalisation der Dermatitis in ihren Fällen als erstes Zeichen sahen.

Diese spezifische Dermatitis scheint eine Trophoneurose zentralen Ursprungs zu sein, doch kann die Mitwirkung der Sonne nicht verneint werden.

Zu den nervösen Symptomen gehört auch das Brennen an Händen und Füßen, ein lästiges, von der Dermatitis unabhängiges Symptom.

3. Das Nervensystem. Zu den Frühsymptomen der schweren Fälle gehört der Rückenschmerz. Die Reflexe sind im Frühstadium verstärkt (Lateralstränge). Die Muskeln werden in der Hälfte der chronischen Fälle atrophisch, mitunter fettig entartet, an Händen und Füßen entstehen manchmal Kontrakturen in Flexionstellung. Entartungsreaktion fehlt gewöhnlich. Zu den späteren Symptomen gehören Tremor, besonders der Hände, seltener der Zunge, der Lippen, Krämpfe einzelner Muskelgruppen, in schweren Fällen spastischer oder ataktischer Gang. Als terminale Symptome werden tetanische, epileptiforme Anfälle, Paralyse der Sphinkteren beobachtet. Geistesstörung gehört zum typischen Bild der schweren Pellagra. Zu den Initialsymptomen gehört Insomnie, Schweigsamkeit, Traurigkeit, später Hypochondrie, endlich Psychosen allerlei Art. Die letztgenannten Störungen entwickeln sich in 10% aller Pellagrafälle in Italien, in zirka 5% in Amerika, wahrscheinlich öfter bei der chronischen Form. Nach Sandy (1319) ist in den Irrenanstalten der südlichen Staaten von Nordamerika die Zahl der durch Pellagra entstandenen Fälle sehr groß. Miller und Ismail (1320) untersuchten die verschiedenen Typen der pellagrösen Geisteskranken in Ägypten. 651 Fälle wurden wie folgt klassifiziert:

Amentia 320 42%, typisches erstes Stadium,
Manie 115
Melancholie 113
Dementia 103.

Die Sterblichkeit betrug 32%, 47% der Kranken wurden entlassen.

Anatomisch-pathologisch wurden im Gehirn folgende Läsionen gefunden: Pia und Arachnoidea verdickt, mitunter milchig getrübt, auch ekchymotisch. Im Gehirn meist Ödem und Hyperämie mit Hydrops der Ventrikel. In chronischen Fällen werden oft das Gehirn und die Gehirnwindungen, besonders die frontalen atrophisch, hart und anämisch. Mikroskopisch sind die kortikalen Nervenzellen entartet, mit Schwellung, Vakuolenbildung, Verschiebung der geschwellten Kerne nach der Seite, später Atrophie der entarteten Zellen.

Im Rückenmark wird in akuten Fällen Gefäßerweiterung und Ödem gefunden, in chronischen Fällen hauptsächlich Degeneration der Hinterstränge und des direkten Pyramidaltraktus. Zerstreute Herde mit Schwund der Nervenfaser in der ganzen weißen Substanz des Rückenmarks werden ebenfalls gefunden. Mitunter sind auch die hinteren Wurzeln degeneriert, mit Arterienverdickung. In der grauen Substanz, und zwar in den Zellen der Vorder- und Hinterhörner finden wir Pigmentierung, Schwellung des Zellprotoplasmas, Chromatolysis, Verschiebung des Nukleus nach der Seite. Im Sympathikus wurde ebenfalls Degeneration, besonders in den Abdominalganglien gefunden. Es muß ausdrücklich betont werden, daß in den Nerven-

zentren nirgends entzündliche Läsionen zu finden sind, die sämtlichen Veränderungen sind nach Mott (l. c. 890) ausschließlich degenerativer Natur.

Mikroskopische Blutungen werden oft in den Nervenzentren angetroffen. In einem von Chalmers (1321) untersuchten Falle aus Rumänien war eine bedeutende Blutung im unteren zervikalen und dorsalen Teile des Rückenmarks die Ursache des Todes. Im N. ischiadicus fand Mott zerstreute Entartungen der Nervenfaser.

4. Kreislaufsystem. Im Blut wird nach Findlay (1318) im Gegensatz zur Beriberi meist Lymphozytenvermehrung gefunden. Hämoglobin zirka 80%, Pulsfrequenz gewöhnlich 100, bei akuter Pellagra bis 120, der Blutdruck ist meist niedrig. Die Blutuntersuchung auf Mikroorganismen absolut negativ. Bardin (1322) fand eine Vergrößerung der Zahl der kleinen und großen Lymphozyten und eine Verminderung der polymorphonukleären Neutrophilen. Mikroskopische Befunde wurden ebenfalls von Nagamatsu (1323) mitgeteilt. Befunde in der Zerebrospinalflüssigkeit gaben nach Lorenz (1324) keinen Anlaß dazu Pellagra als eine Infektion des Zentralnervensystems zu betrachten.



Abb. 72. Rarefaktion der Phalangenenden bei Pellagra. (Nach Roberts.)

Das Herz ist meist atrophisch, pigmentiert, bröckelig, seltener fettig entartet. Lungen: manchmal Lungenödem, Hyperämie, Hydrothorax.

5. Knochen. Lombroso (1325), Babes und Sion (1326) haben in manchen Fällen von Pellagra Brüchigkeit der Rippen und langen Knochen beobachtet. Auch Frakturen der langen Knochen wurden bei Pellagra gefunden. Ähnliche Läsionen sind charakteristisch für den menschlichen und experimentellen Skorbut. Bei Roberts (l. c. 1281) finden wir Röntgenogramme pellagröser Knochen, welche eine Rarifizierung der Knochenenden zeigen.

6. Sexualorgane. Bei akuter Pellagra wird nicht selten Vulvovaginitis beobachtet, in seltenen Fällen mit Gangrän der Labien. Bei chronischer Pellagra kommt sehr oft Amenorrhoe vor. Abortus wird in 20% der Fälle bei graviden Pellagrösen notiert, Blutungen nach der Geburt kommen ebenfalls oft vor. Bei latenter Pellagra wird nicht selten infolge von Gravidität ein akuter Ausbruch ausgelöst, eine analoge Beobachtung wurde schon bei Beriberi gemacht.

7. Andere Organe. Von Augensymptomen wurde von Marie (l. c. 1280)

Konjunktivitis mit Pterygion und Hemeralopie beschrieben, manchmal pigmentäre Retinitis. Calhoun (1327) fand, daß sogar gewisse Sehstörungen, speziell gewisse Formen der Farbenblindheit, anderen Pellagrasymptomen vorangehen, weshalb sie zur Diagnose herangezogen werden können.

Was die Drüsen der inneren Sekretion anbelangt, hat Beeson (1328) in 316 Fällen 25 Fälle von Schilddrüsenkomplikation beobachtet. Modinos (1329) sah Fälle in Ägypten mit vergrößerten Nebennieren, die Drüsen wiesen doppeltes Gewicht auf. Bei Fällen von Wilson (1330), ebenfalls in Ägypten, waren diese Drüsen viel leichter. Morse (1331) fand schwere atrophisch-degenerative Veränderungen in der Schilddrüse und im Nebennierenmark. In den neueren Berichten speziell aus Ägypten, wurde der Insuffizienz der Nebennieren besondere Aufmerksamkeit geschenkt [vgl. Wilson (l. c. 1330)].

8. Chemische Pathologie. Koch und Voegtlin (1332) haben Rückenmark und Gehirn bei den Pellagrösen analysiert. Die erhaltenen Zahlen stimmen im allgemeinen mit denen überein, die bei der Taubenberiberi erhalten wurden. Ein Verlust an Lipoiden, speziell im Rückenmark, war eines der wichtigsten Resultate.

Im Harn wurde von Ridlon (1333) in 96% aller Fälle Indikanurie konstatiert. Murlin (1334) fand hohe Aminostickstoff- und Hippursäurewerte (2—3 mal höher als bei Normalen), was auf eine schlechtere Stickstoffausnutzung hinweist. Wurde die kohlenhydratreiche Diät durch eine einweißreiche ersetzt, dann wurden die Werte geringer. Der Effekt dieser beiden Diäten auf die Zusammensetzung des Blutes wurde durch Lewis (1335) untersucht. Die kohlenhydratreiche Diät hatte niedrigere Harnstoff- und Nichteiweißstickstoffwerte zur Folge, sonst waren die Werte normal. Jobling und Maxwell (1336) sowie Sullivan und Stanton (1337) bestimmten die Alkalireserve des Blutes nach der CO_2-Methode, die gefundenen Zahlen wichen nur unbedeutend von den normalen ab; es war keine Azidose aufzufinden. Sullivan und Jones (1338) haben im Speichel in einem Falle Indikan aufgefunden; außerdem wurde eine geringere Rhodanreaktion erhalten, auf Verlangsamung des Eiweißstoffwechsels hinweisend. Sullivan und Dawson (1338a) sahen, daß die Rhodanwerte im Speichel sowie im Harne sich in der Rekonvaleszenz erhöhten.

9. Stoffwechsel. Die ersten exakten Stoffwechselversuche an Pellagrösen wurden von Myers und Fine (1339) ausgeführt. Die verabfolgte Nahrung war laktovegetabilisch und wurde gut ausgenutzt. Nicolaidi (1340) fand große Nahrungsverluste durch den Kot. Albertoni und Tullio (1341) hatten negative N-Bilanzen bei Mais, die durch Fleisch positiv wurden. Hunter, Givens und Lewis (1342) fanden bei 7 Pellagrakranken eine positive Stickstoffbilanz bei einer pellagraerzeugenden Nahrung. Boyd (1343) fand in einem Stoffwechselversuch an türkischen Kriegsgefangenen in Ägypten, in Bestätigung früherer Befunde, eine Verringerung der Salzsäure im Magen, verringerte pankreatische Sekretion, Eiweiß- und Fettverlust im Kot (merk-

würdig für eine Erkrankung, die durch Eiweißmangel verursacht sein soll?), als Zeichen einer sehr schlechten Eiweißassimilation. In den neueren Arbeiten, wie bei Sullivan, Stanton und Dawson (1343a) finden wir diesen letzten Befund besonders hervorgehoben.

Prognose. In Italien wurden für das Jahr 1905 55029 Pellagrafälle mit 2359 Todesfällen registriert, d. h. über 4% Mortalität. In Amerika ist gegenwärtig die Prognose viel ernster, nämlich 50% Sterblichkeit in den Krankenhäusern und 20—25% in der Privatpraxis. Es ist selbstverständlich, daß das Bild der Pellagra, wegen der diätetischen Ursache, mit dem Wohlstand der Bevölkerung schwankt und oft mildere oder ernstere Formen annimmt.

Die Beziehungen von Pellagra zu den anerkannten Avitaminosen Beriberi und Skorbut.

In dem kleinen Abschnitt über die Beziehungen von Beriberi zu Skorbut in Südafrika (S. 261) haben wir Skorbut bei einer Nahrung entstehen sehen, die aus sehr wenig Tiereiweiß und Mais bestand und doch zu keinen Pellagrafällen führte. Dasselbe gilt auch für das Massenauftreten von Skorbut, das G. R. Hopkins (l. c. 939) bei einer Bevölkerung beschrieben hat, die sich fast ausschließlich von Mais ernährte. Marie (l. c. 1280) sowie Viswallingam 1344) haben Skorbut als eine prädisponierende Ursache der Pellagra angesehen.

Was die Beziehungen der Pellagra zu Beriberi anbelangt, hat Sheppard (1345) Pellagrafälle in Singapore bei einer ausschließlichen Reisnahrung gesehen. Stannus (1346) gibt an, daß er eine große Zahl von Fällen in Nyassaland bei Reis (nur teilweise entschält) entstehen sah; Gemüse, Fisch oder Fleisch wurde nur einmal in 14 Tagen genossen. Die Krankheit verlief ohne das charakteristische Exanthem, doch waren gewisse Zeichen der Hautaffektion um den Mund sichtbar. Dagegen wurde ein pellagraähnliches Exanthem von Schüffner und Kuenen (1347) bei der Beriberi beobachtet. Nightingale (1348) sah 1210 pellagraähnliche Fälle in Südrhodesia, die er „Zeïsm" nannte. Die Krankheit entstand bei gemahlenem Mais, war mild und ohne Exanthem, aber mit einer leichten Dermatitis und Mundsymptomen. Er gibt an, daß sich Lebertrantherapie als günstig erwies. Edwards (1349) bezeichnet eine Erkrankung als periphere Neuritis, die in Jamaika bei der armen Bevölkerung angetroffen wird, die sich mit einer stickstoffarmen Diät ernährt. Die Symptome ähnelten mehr der Pellagra als der Beriberi. Zum Schluß wollen wir auf die Zusammensetzung der Diät aufmerksam machen, die Braddon (l. c. 866, S. 250) als beriberierzeugend betrachtete. Sie war äußerst arm an tierischem Eiweiß und müßte eigentlich nach den neuen Auffassungen zur Pellagra führen. Dieses kleine Kapitel wurde hier eingeschaltet, nicht um die Verwandtschaft zwischen Pellagra und den Avitaminosen zu demonstrieren, sondern um zu zeigen, daß wir unter Umständen mit Mischformen zu tun haben, die zeigen, daß wenn die

Nahrung eines Bestandteiles entbehrt, wahrscheinlich gleichzeitig noch andere darin fehlen.

Entstehungsweise der Pellagra.

Obwohl theoretisch Pellagra auch ohne Maiskonsum entstehen kann, erscheint und verschwindet sie in der Praxis mit dem Maisbau. So wurde im Jahre 1840 der Mais in Ägypten eingeführt und im Jahre 1847 begegnen wir den ersten Pellagrafällen. In Spanien ist die Erkrankung seit zwei Jahrhunderten einheimisch und ist dort mit dem Beginn der Maiskultur erschienen; gegenwärtig wird dort viel Roggen, Weizen, Hafer, aber wenig Mais gebaut und die Krankheit ist dort fast erloschen. Weiß (1350) sah, daß seit 1905, nach dem Ausschluß des Maises aus der Diät, die Fälle in Tirol viel seltener wurden. Alpago-Novello (1351) hat in einer italienischen Provinz den Maisbau teilweise durch Rüben und Kartoffeln ersetzt, wodurch die Fälle abnahmen. Es scheint auch nicht gleich zu sein, ob handgemahlener oder maschinengemahlener Mais zum Konsum gelangt. In den Vereinigten Staaten wurde oft gefunden, daß in den Gebirgen, wo oft nur die handgemahlene Qualität zur Verfügung steht, keine Fälle vorkommen, dagegen in kleinen industriellen Städten, wo die Einwohner das Maismehl gebrauchsfertig beziehen. Dies wurde von Wood (1352) hervorgehoben und wurde mir vor kurzem durch eine persönliche Mitteilung von Dr. Fitch, der aus diesen Gegenden stammt, bestätigt. Blosser (1353) sah 130 Fälle bei einer Nahrung entstehen, die sehr viel Rohrzuckerprodukte, speziell Melasse, enthielt. Durch Weglassen dieser Produkte, die im Süden der Vereinigten Staaten sehr beliebt sind, ließ sich eine Besserung erzielen. Daß in Pellagragegenden eine sehr kohlenhydratreiche Nahrung konsumiert wird, wird aus dem Bericht von Jobling und Petersen (1354) klar. Babes (1355) bemerkte wohl, daß als im Februar 1918 die ganze Bevölkerung von Bukarest auf Brot, aus Mais und Weizen bestehend, gesetzt wurde, schon im Mai zahlreiche Pellagrafälle erschienen. Es waren somit 3 Monate zur Entwickelung der Krankheit nötig. Lombroso (l. c. 1325) und Camurri (1356) beschreiben eine Nahrungszusammensetzung aus den italienischen Pellagradistrikten:

Lombroso		Camurri	
Mais	1091 g täglich	Polenta	1500 g
Reis und Gerste	67 „ „	Reis	100 „
Bohnen	60 „ „	Bohnen	100 „
Kartoffel	67 „ „	Kartoffel	100 „
Gemüse	250 „ „	Gemüse	100 „
Speck	21 „ „	Speck	20 „
Olivenöl	33 „ „	Olivenöl	10 „
Fisch	67 „ „	Milch	100 „
Geflügel	27 „ „	Käse	50 „

Außerdem wurden große Differenzen in der Sommer- und Winterernährung beobachtet, die das periodische Auftreten der Pellagra im Frühling gut erklären. Es scheint nämlich, daß sich die italienische Bevölkerung im Winter viel schlechter ernährt. Lombroso berichtet über solche Diätänderungen in der Provinz von Ferrara:

	Diät in den 8 Wintermonaten	Diät in 4 Sommermonaten
Polenta	1000 g	160 g
Milch	—	—
Eier	fast gar keine	fast gar keine
Zwiebel	eine täglich	zwei täglich
Maisbrot	50 g	400 g
Hausbrot	50 „	200 „
Fleisch	10 „	60 „
Käse	5 „	20 „
Bohnen	150 „	40 „
Fisch	20 „	wenig.

Die letzte Angabe wurden auch von Devoto (1357) bestätigt. Wilson (1358) sah Pellagra bei einer Diät entstehen, die aus 2200 Kalorien bestand und 92 g Eiweiß enthielt. Das Eiweiß bestand ³/₄ aus Weizen und ¹/₄ aus Mais, bei 10% der Kriegsgefangenen entwickelte sich in einem Jahr Pellagra, wobei die Krankheit nur bei schwerer Arbeit entstand. Boyd und Lelean (1359) sahen bei 6000 türkischen Kriegsgefangenen in Ägypten 18% Pellagra auftreten, während bei den Deutschen zuerst keine Fälle vorkamen. Als auch den Deutschen schwerere Arbeit zu verrichten gegeben wurde, kamen auch hier nach Lelean (1360) 65 Fälle zum Vorschein. Bouchard (l. c. 1278) sah, daß Schafhirten an Pellagra erkrankten, während die Kuhhirten davon freiblieben. Der Unterschied soll im Milchkonsum der Kuhhirten begründet sein.

Die Entstehungsweise der Pellagra wurde durch Goldberger und seine Mitarbeiter in besonders exakter Weise studiert. Goldberger, Wheeler und Sydenstricker (1361) haben die Diät von kranken und gesunden Einwohnern in einer kleinen industriellen Stadt in S. Carolina miteinander verglichen. In der Kost der Gesunden befand sich Milch, Fleisch, Gemüse und Obst. Die Eiweißaufnahme betrug etwa 85 g, wovon ¹/₈ animalischen Ursprungs war. Die Ursache dafür, warum andere Autoren den obigen Unterschied nicht sahen, liegt in dem Umstand, daß man die präpellagröse Diät studieren muß und nicht die, die während des Anfalls aufgenommen wird. Denn in diesem Stadium ist die Erkrankung schon in Besserung begriffen. Das Auftreten von Krankheitsfällen war nach Goldberger, Wheeler und Sydenstricker (1361a) dem Einkommen umgekehrt proportional. Sydenstricker (1362) konnte an der Hand von statistischen Daten zeigen, daß die Fälle zahlreicher wurden, wenn sich die Einwohner wegen der Preiserhöhung

in ihren Ausgaben einschränken mußten. Möglicherweise steht die Verminderung der Pellagrafälle in den Vereinigten Staaten und die Vergrößerung der Zahl der Fälle nach dem Kriegsschluß mit dem wachsenden Wohlstand der Bevölkerung während des Krieges in Verbindung. Der Einfluß der ökonomischen Lage der Bevölkerung auf die Pellagrainzidenz wurde auch von Wheeler (1362a) betont. Der italienische Pellagraausschuß (Lustig und Franchetti (1362b) kommt zu dem gleichen Resultat. Dieser Bericht zeigt deutlich die Abhängigkeit dieser Erkrankung von den Löhnen der Industrie und der Möglichkeit der Arbeiter sich eine bessere Nahrung zu verschaffen. Goldberger und Wheeler (l. c. 109) riefen Pellagra bei 11 Gefängnisinsassen experimentell hervor. Die Nahrung wurde genau kontrolliert. Die Nahrung wurde durch Sullivan und Jones (1363) analysiert und der Vitamingehalt durch Sullivan (1364) an Tieren festgestellt. Die Nahrung bestand aus 41—54 g Eiweiß, wovon 80—97% pflanzlichen Ursprungs war; sie erwies sich auch als knapp an B- und A-Vitaminen. Die Kontrollen erhielten eine bessere Diät vorgelegt. Die Versuche dauerten 6½ Monate, in welcher Zeit sich bei fünf von den 11 Versuchspersonen Symptome entwickelten, die als etwas abnorme Pellagrasymptome angesehen werden müssen. Die ersten Symptome erschienen am Skrotum, doch haben wir solche Fälle schon kennen gelernt. Es ist nach Goldberger wahrscheinlich, daß die 11 Personen milde Pellagra hatten und daß die Symptome je nach der Diät bedeutend variieren können. Goldberger (1365) wies nach, daß schon 3 Monate genügen, um bei einer entsprechenden Diät Pellagrasymptome zu erhalten.

Therapie.

Schon Roussel (l. c. 1279) sprach sich im Jahre 1866 dahin aus, daß die diätetischen Maßnahmen die wichtigsten sind, um Pellagra zu bekämpfen, worüber eine ganze Anzahl von Autoren einig sind, darunter auch Royer (1366), der sich schon im Jahre 1835 ähnlich aussprach. Lombroso (l. c. 1325) sah, daß Fleischzulage eine außerordentlich günstige Wirkung entfaltet. Kleiminger (1367) heilte 13 pellagröse Geisteskranke durch Diät und Lorenz (1368) benutzte ebenfalls viel die Diättherapie. Elebash (1369) benutzte dazu grüne Gemüse und Fruchtsäfte, Allison (1370) Milch, Eier und Früchte, Sylvester (1371) zuerst Fruchtsäfte, dann Magermilch und Eier. In ähnlicher Weise gingen Bravetta (1372), Willets (1373) und Ridlon (1374) vor. Dieser letzte Autor behandelte 51 Fälle mit einer speziell gewählten Diät, wobei sich 48 erholten. Goldberger, Waring und Willets (1375) haben eine Diät, aus Milch, Fleisch, Gemüsen und einer Verminderung von Kohlenhydraten bestehend, in einigen Asylen ausprobiert und sehr gute prophylaktische und therapeutische Resultate erhalten. Voegtlin, Neill und Hunter (1376) haben die Vitamintherapie in der Praxis angewandt und folgende Resultate erhalten. Mit

B-Vitamin ließen sich keine Erfolge erzielen, während mit A-Vitamin, in Form von Leber- und Thymusextrakten, scheinbar ein gewisses Resultat erlangt wurde, ohne daß die Resultate eindeutig waren. Sherman (1377) empfiehlt empirisch Milch als Prophylaktikum.

Wie wir aus dem Gesagten ersehen, wurden die besten Resultate durch Diätwechsel erzielt, und zwar waren hier die komplexen Produkte wirksam, die wir unter dem Namen Tiereiweiß bezeichnen. Wir haben bereits hervorgehoben, daß mit der Darreichung von Fleisch, Eiern oder Milch, nicht nur tierisches Eiweiß verabreicht wird, sondern Nahrungskomplexe, die zum Teil unbekannt sind. Mit dieser Maßnahme wird eine kohlenhydratreiche und eiweißarme Nahrung in eine eiweißreiche und kohlenhydratarme Nahrung umgewandt, wodurch die ganze Ernährung einen gewaltigen Umschwung erleidet. Aus dem oben Gesagten ergibt sich ohne weiteres die moderne Anschauung über die Ätiologie der Pellagra.

Ätiologie der Pellagra.

Pellagra entsteht hauptsächlich bei Maiskonsum. Im Zusammenhang damit wurde eine ganze Reihe von Hypothesen aufgestellt, um das Wesen der Pellagra zu erklären, auf die wir hier nicht eingehen können. Sogar die Anhänger der Infektionstheorie, wie Siler, Garrison und MacNeal (1378) und Bory (1378 a) geben teilweise zu, daß auch die Diät eine Rolle bei dieser Erkrankung spielt. Manche Beobachter geben an, daß Pellagra sich auch bei einer normal zusammengesetzten Nahrung entwickelt. Mit Recht betonen Tanner und Echols (1378 b), daß man in solchen Fällen sicher stellen muß, daß eine solche Nahrung tatsächlich aufgenommen wird.

Den Nährwert des Maises haben wir schon (S. 213) besprochen. Mit der Auffassung, daß sogar das ganze Korn einen geringen biologischen Nährwert besitzt, sind wir nicht einverstanden, da die meisten Vögel davon dauernd leben können. Wie es sich mit dem Eiweißnährwert verhält, nachdem manche Teile durch Mahlen entfernt worden sind, darüber wissen wir nicht viel.

Die Berichte aus Ägypten von Wilson (l. c. 1330), Boyd (1379) und Roaf (1380) haben gezeigt, daß bei der Pellagra die Eiweißassimilation gestört ist und gleichzeitig eine Störung des sympathischen Nervensystems besteht. Speziell Wilson ist der Meinung, daß der biologische Wert des Eiweißes nie unter 40 g Kasein sinken darf, wenn nicht die Gefahr des Entstehens von Pellagra auftreten soll. Tatsächlich glich der Eiweißgehalt der pellagraerzeugenden Diät nur 22 g Kasein. Die meisten von den Beobachtern der ägyptischen Pellagra kamen zum Schluß, daß es sich um das Fehlen einer lebenswichtigen Aminosäure, vermutlich Tryptophan, handele. Bigland (1381) gesellt sich dieser Meinung bei, während Enright (1382) Pellagra bei

deutschen Kriegsgefangenen sah, die seiner Meinung nach genug Eiweiß in der Nahrung hatten. Auf die obige Auffassung gestützt, unternahmen es Chick und Hume (l. c. 460), experimentelle Pellagra bei Affen zu produzieren. Diese Affen erhielten eine Nahrung, die alle Vitamine enthielt, die aber in ihrem Eiweißgehalt in Form von Maisgluten erheblich schwankte. Drei Affen wurden zu diesem Versuch herangezogen, wovon sich bei einem ein Erythema und andere Symptome auf den Nasenflügeln entwickelten, die als Pellagra aufgefaßt und durch Kaseindarreichung gebessert wurden. Da in diesem Versuch die Nahrungs- und Vitamineinnahme nicht kontrolliert wurde, und da es uns überhaupt merkwürdig erscheint, daß man das Studium einer Erkrankung, die durch Mangel an tierischem Eiweiß bedingt sein soll, bei pflanzenfressenden Tieren, die nach der Saugperiode normalerweise niemals tierisches Eiweiß zu sich nehmen, vornimmt, müssen wir die Stichhaltigkeit dieser Versuche ablehnen.

Die Auffassung, daß Pellagra durch Mangel an Eiweiß mit höherem biologischem Wert bedingt ist, steht in mancher Beziehung im Gegensatz zu den schon besprochenen Resultaten von Hindhede und auch mit Erfahrungen von Fachleuten, die mit der Volksernährung in den verschiedenen Ländern vertraut sind. Auch im letzten Kriege in Europa war trotz des Fehlens von tierischen Eiweiß recht wenig Pellagra bekannt geworden.

Infantile Pellagra, wie z. B. der Fall, der durch Voegtlin und Harries (l. c. 1304) mitgeteilt wurde, könnte zur Aufklärung der Ätiologie herangezogen werden. Es ist zwar wahr [nach Eckles, Palmer und Swett (1383)], daß der Proteingehalt der Milch bis zu einem gewissen Grad durch die Nahrung beeinflußt werden kann, doch können die möglichen Schwankungen nur schwer die Entstehung der Säuglingspellagra, von welcher einige Fälle bekannt geworden sind, erklären.

Wir gesellen uns der Meinung von Goldberger (l. c. 109) zu, der die folgenden ätiologischen Faktoren für möglich hält:

I. Partieller Mangel von Vitaminen.
II. Fehlen von tierischem Eiweiß.
III. Fehlen eines noch unbekannten Vitamins.
IV. Der Einfluß aller dieser Faktoren zusammen.

Wir glauben, daß die Verdünnung von Eiweiß durch Kohlenhydrate die Vitaminerfordernisse erhöht, so daß sie, obwohl Vitamine vorhanden sind, nicht ausreichen. Wir haben auf die mögliche Bedeutung der dem Eiweiß assoziierten wichtigen Substanzen hingewiesen, wobei es nicht unmöglich ist, daß diese Substanzen beim Mahlen von Mais verloren gehen. Es wäre total verfrüht, das Pellagrakapitel schon jetzt abschließen zu wollen.

Sprue.

Diese Erkrankung, die auch als Aphtae tropicae, Ceylon sore mouth, Psilosis linguae et intestini, Diarrhoea alba, Tropical diarrhoea, Diarrhée de Cochinchine bezeichnet wird, wurde ausführlich durch Van der Scheer (1384), Thin (1385), W. C. Brown (1386), Begg (1387), Schilling (l. c. 840) und Castellani und Chalmers (l. c. 839) beschrieben. Diese nicht infektiöse Krankheit, seit 1776 studiert, ist in Asien, besonders auf der malayischen Halbinsel, Siam, Annam, Sumatra und Java, aber auch in Indien, Ceylon, China, Japan, ferner in Australien endemisch und in Europa selten. In den Vereinigten Staaten wurden Fälle von Wood (1388), Boyd (1389), Sturtevant (1390) und Simon (1391a) mitgeteilt. Diese Patienten waren nie in den Tropen; doch wurden auch Fälle von Hiatt und Allan (1391) bei Leuten gesehen, die aus den Tropen kamen. Die Symptome der Krankheit bestehen in schmerzhafter Stomatitis mit Blasenbildung und Erosionen und hartnäckiger Diarrhoe mit grauweißen, schaumigen Entleerungen. Die Krankheit soll oft durch Diättherapie heilbar sein.

Symptomatologie. Zungenrand und -Spitze sind gerötet, erodiert, mit kleinen Vesikeln und mitunter mit kleinen Geschwüren bedeckt. Ähnliche Erosionen, Vesikeln und Geschwüre werden am Zahnfleisch, Lippen, am weichen Gaumen, Uvula und Wangen gefunden. Die Kranken klagen über bedeutende Schmerzen beim Kauen und Schlucken. Die Erkrankung kommt nach Bahr (1392) bei Frauen viel häufiger vor und kann mit perniziöser Anämie verwechselt werden.

Der Bauch ist aufgetrieben, besonders am Epigastrium, der Kranke klagt über Druck, Völle und Brennen in der Magengegend, besonders nach der Mahlzeit, ferner kommt Sodbrennen, Aufstoßen und Erbrechen (ohne Übelkeit) zum Vorschein. Bei der Magenuntersuchung wurde nicht selten Hypochlorhydrie und Achlorhydrie gefunden. In den Morgenstunden kommt es ohne Leibschmerzen und ohne Tenesmus zu einigen kopiösen, weichen, schaumigen Entleerungen von grauer Farbe. Der Fettgehalt der Fäzes ist bedeutend erhöht und die Befunde gleichen nach Halberkann (1393) einer Pankreasaffektion. Nach T. B. Brown (1393a) fehlen die pankreatischen Fermente und durch ihre Zufuhr sollen gute Erfolge zu erzielen sein. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist durchgehend verringert (1—3 Millionen per Kubikmillimeter), Hämoglobinindex 60—70%. In manchen Fällen gesellt sich Tetanie zum klinischen Bilde der Sprue. Hier verfügen wir über die neueren Berichte von Bassett-Smith (1394) wie auch von Barach und Murray (1395). Diese letzten Autoren haben die Nebenschilddrüsen untersucht und normal gefunden.

In ernsten Fällen kommt es zu bedeutender Muskelschwäche, Gewichtssturz, Depression, zerebralen Reizerscheinungen. Im letzten und schweren

Stadium wird oft kontinuierliches Fieber konstatiert. Die Haut wird grau und schuppend, die Zunge erscheint glatt, rissig, atrophisch; an den Knöcheln zeigt sich Ödem, die Leber wird atrophisch, die Diarrhoe wird immer schwerer, der Puls langsam und schwach.

Anatomische Pathologie. Im Darm finden wir eine primäre Kongestion in den Gefäßen der Submukosa, später Hämoglobinexsudation und Rundzelleninfiltration und als Folgeerscheinung Atrophie der Darmschleimhaut. Dieser konstante Befund der primären Läsionen in der Submukosa spricht gegen einen lokalparasitären Ursprung der Krankheit. Ösophagus und der Magen werden in ähnlicher Weise, doch weniger intensiv affiziert. In schweren chronischen Fällen wird Atrophie der Darmwand, oft Zirrhose des Pankreas [Sitt (1395a)] gefunden.

Therapie. Mittel, wie Opium, Wismut und dergleichen sind eher schädlich. Von Schmitter (1396) wurde Emetin empfohlen, doch scheint nach Mühlens (1397) dies nur in solchen Fällen indiziert zu sein, die mit Dysenterie kompliziert sind. Simon (1398) hat Vakzine mit gutem Resultat angewandt, doch gibt er zu, daß gleichzeitig eine Diätänderung vorgenommen werden muß. Castellani (1398a) gibt Natriumkarbonat in Verbindung mit diätetischer Behandlung Nach den Angaben von Wegele (1399) ist die diätetische Therapie am erfolgreichsten. Zu den besten Mitteln gehören nach reicher Erfahrung Milch nach Low (1400), Obst nach Cantlie (1401) und Fleisch nach Conran (1402). Es ist dies dieselbe Diät, die bei der Avitaminosenbehandlung angewandt wird, nur muß diese bei Sprue mit besonderer Vorsicht und mit kleinen frequenten Gaben eingeleitet werden. Besonders empfehlenswert ist rohe oder kurzgekochte Milch, roher Fleischsaft, Fleischbrühe und Fleischgelee, von Früchten besonders Erdbeeren (bis zu 2—3 Pfund täglich), aber auch Äpfel, Apfelsinensaft, Weintrauben, Stachelbeeren und Brombeeren (Blackberries). Cantlie (1403) rät mit Fleischdiät vorsichtig anzufangen (Fleischsaft, Fleischgelee) und jeden 3—4 Tag einen Milchtag einzuschalten. Ausschließliche Milchdiät genügt nicht, um eine Heilung herbeizuführen, sie muß deshalb in entsprechenden Fällen mit Fruchtdiät kombiniert werden. Später wird eine leichte, gemischte Kost vorsichtig und allmählich eingeleitet. Bovaird (1403a) empfielt als Therapie Einschränkung der Fette und Kohlenhydrate und Verabreichen von Eiweiß und Früchten.

Pathogenese. Da Sprue viel seltener als Pellagra ist, ist die Zahl der darüber publizierten Arbeiten nicht groß. Obwohl manche Autoren wie Cantlie (l. c. 1401) und Michael (1404) an eine infektiöse Ursache glauben (meistens wird ein Pilz Monilia psilosis angegeben), so deuten doch die folgenden Umstände auf eine Avitaminose hin. Ashford (1405) fand, daß in Porto-Rico nur die Stadtbewohner an Sprue erkrankten, die viel Brot assen, aber nicht die Bauern, die sich von Bananen ernährten. Nach W. C. Brown

(l. c. 1386) erkrankten in Ostindien die chinesischen Kulis an Beriberi, die Europäer bei einer Diät, die nicht viel von der der Kulis abwich, an Sprue. Stewart (1406) ist sogar der Meinung, daß keine ernsten Gründe vorliegen, um Pellagra und Sprue als zwei verschiedene Erkrankungen zu betrachten. Heaton (1406 a) glaubt an den alimentären Ursprung der Erkrankung. Werner (1407) sah Skorbutsymptome (Petechien an den Unterschenkeln) bei der Sprue. In den Anfangsstadien der Sprue zeigt sich oft ein Widerwille gegen Fleisch, und dieser Widerwille, zusammen mit der bekannten Furcht vor Obst bei Diarrhoe, führt in fataler Weise zur weiteren Entwickelung der Krankheit. Doch der wichtigste Grund, warum wir Sprue hier aufnehmen, ist der Einfluß der Diätänderung auf den Verlauf der Erkrankung, indem therapeutische Erfolge mit vitaminhaltigen Nahrungsmitteln wie Obst etc. erzielt werden. Besonders der Umstand, daß bei der Behandlung auf ungekochte Nahrungsmittel (Obst, Milch etc.) Gewicht gelegt wird, liefert eine weitere Stütze für unsere Auffassung. Besonders bei der Anwendung von Erdbeeren betont Leede (1408) ausdrücklich, daß Konservenerdbeeren viel weniger wirksam sind als frische, und daß die darin enthaltene aktive Substanz durch Erhitzen inaktiviert wird. Ob wir bei Sprue eine Erkrankung vor uns haben, die Pellagra oder Skorbut ähnelt, läßt sich jetzt noch nicht mit Sicherheit sagen. Wir müssen weitere Arbeiten darüber abwarten.

Hungerödem.

Hungerödem kam schon vor dem letzten Kriege oft zur Beobachtung, und Sticker (1409) sowie Prinzing (1410) beschäftigten sich speziell mit der Geschichte dieser Erkrankung. Dieser letzte Autor gibt in seiner historischen Zusammenstellung keine Fälle zwischen dem Peloponnesischen Krieg (430—425 v. Chr.) und der Belagerung von Port Arthur im Jahre 1904 an. Maliwa (1411) glaubte, daß Hungerödem in den napoleonischen Kriegen, bei der Belagerung von Paris und in dem Burenkrieg zur Beobachtung kam. Tatsächlich beschreibt Wheeler (1412) solche Fälle in den Konzentrationslagern in dem Burenkrieg. Digby (1413) und McLeod (1413 a) berichten über diese Krankheit während der Hungersnot in Indien und Ceylon in den Jahren 1876—1877. Patterson (1414) sah zahlreiche Fälle in Chinkiang (China) im Jahre 1899, während die Bevölkerung sich von Vegetabilien ernährte. Landa (1415) zählte Hunderte von Fällen in Mexiko während des Krieges im Jahre 1915, Fälle die bei Rüben und Spinat entstanden sind.

In dem letzten Kriege wurde die erste Mitteilung darüber von Rumpel (1416) gemacht. Dann kamen in rascher Reihenfolge zahlreiche Berichte von Jürgens (1417) bei den Kriegsgefangenen, von Bönheim (1418) aus Bonn



und von Lange (1419) aus Ostpreußen. Aus Österreich kamen unter anderen (Berichten von Knack (1420), Schiff (1421) und Jaksche (1422), und zwar waren in einem Teil von Böhmen allein 22000 Fälle mit 4% Mortalität bekannt geworden.

Vandervelde und Cantineau (1423) und Breuer (1424) teilten Fälle in Belgien mit. Beyerman (1425) sah Fälle im Irrenhaus in Medemblik (Holland) in den Jahren 1917—18, die mit frischem Gemüse geheilt wurden; in diesen Fällen war vielleicht eine Komplikation mit Skorbut vorhanden. Strauß (1426), Guillemin und Guyot (1427), Budzynski und Chelchowski (1428) beschrieben die Erkrankung in Polen, die letzten Autoren am Anfang des Krieges. Wells (1429) sah zahlreiche Fälle im Jahre 1917 in Rumänien, Tonin (1430) bei Kriegsgefangenen in Italien, Enright (1431) bei türkischen Kriegsgefangenen in Ägypten.

Mann, Helm und Brown (1432) kamen mit 3000 Fällen in Haiti in Berührung, von denen 200 Fälle zur Sektion kamen. Die Erkrankung bricht schon seit Jahren dort in Gefängnissen aus, und zwar nach weniger als 3 Monaten nach der Gefangensetzung.

Bei Säuglingen entwickelt sich bei kohlenhydratreicher Nahrung mitunter ein Zustand, Mehlnährschaden genannt, von dem wir schon gesprochen haben. Viele von diesen Fällen, wenn vielleicht auch nicht alle, können dem Hungerödem angereiht werden. Über solche Fälle berichtete Vacher (1433) bei der Belagerung von Paris; später wurden ähnliche Zustände von de Wolf (1434) und Potter (1435) beim Marasmus der Kinder beschrieben. Dieser letzte Autor glaubte Eiweißmangel als Ursache der Erkrankung annehmen zu sollen. Weitere solche Fälle wurden von Chapin (1436), Waterman (1437), Hume (1438), Ashby (1439), Klose (1440) und E. Hamburger (1440a) mitgeteilt. Viele von diesen Autoren haben den Effekt einer Diätänderung, speziell Eiweißzulage notiert. In der amerikanischen Literatur wird diese Erkrankung oft als „Acrodynia" beschrieben. Wir verfügen hier über Berichte von Weston (1440b) und Cartin (1440c).

Interessant ist die Beziehung von Hungerödem zu „Epidemic Dropsy" in Indien. Diese von Greig (l. c. 880) beschriebene Krankheit wurde zuerst als hydropische Beriberi angesehen. Obwohl auch skorbutische Symptome dabei zur Beobachtung kamen, konnten die Patienten durch Fleischzulage bedeutend gebessert werden. Die meisten dieser Fälle entstanden bei Reisnahrung, doch können sie mit dem Hungerödem identifiziert werden und in letzter Zeit werden wieder solche Fälle von Bhowmik und Sarker (1440d) aus dem Malda Gefängnis in Indien beschrieben. McCay (1441) sieht die Ursache der Epidemic Dropsy im Eiweißmangel. In einer Zusammenstellung aus diesem Gebiete tritt Maver (1442) dafür ein, daß Hungerödem, Ödem der Kinder und „Epidemic Dropsy" dieselbe Ätiologie haben.

Symptomatologie und Entstehungsweise.

Eine vorzügliche Beschreibung der Symptomatologie, Pathologie und Pathogenese findet der Leser bei Schittenhelm und Schlecht (1443) wie auch bei Schiff (1444). Das äußerlich sichtbare Zeichen ist das Ödem, das meistens an den Beinen, am Gesicht in der Nähe der Augen lokalisiert ist. Nach Hülse (1445) sind Wadenschmerzen sehr charakteristisch. Polyurie ist nach Rumpel und Knack (1446) und Zondek (1447) sehr ausgesprochen. Jansen (1448) fand erniedrigten Blutdruck und subnormale Temperaturen. Jeß (1449) hebt die Augensymptome: Hemeralopie und peripapilläres Ödem der Retina hervor. Sehr charakteristisch für das Hungerödem ist die ausgesprochene Bradykardie [Rumpel und Knack (l. c. 1446)]. Diese Erscheinung ist nach Schittenhelm und Schlecht (l. c. 1443) nicht auf Herzschwäche zurückzuführen, sondern auf dieselben Ursachen, die das Ödem bedingen. Adrenalin steigert in diesen Fällen den Blutdruck nicht und die gewöhnlichen Herzmittel, wie Digitalis und Koffein haben wenig Wirkung, während Atropin keinen Einfluß auf die Bradykardie ausübt. Der Puls ist außerordentlich klein, langsam (32—36) und weich. Reflexe sind normal. Konstipation wurde öfter beobachtet als Diarrhoe, doch treten dünne Stühle konstant auf, wenn die Ödeme schwinden. Die Erkrankung kam meistens bei schwerarbeitenden Männern vor, die Überanstrengung schien die Erkrankung einzuleiten. Oft genügte schon Bettruhe um die Ödeme zum Verschwinden zu bringen und eine Besserung zu erzielen. Die Erkrankung ist oft mit verschiedenen Infektionen wie lobärer Pneumonie, Bronchitis und Furunkulose vergesellschaftet.

Die einzelnen Autoren geben für die Entstehungsweise der Krankheit eine verschiedene Erklärung an, doch unterliegt es keinem Zweifel, daß die schlechte Nahrung die primäre Ursache sein muß; die prädisponierenden Umstände waren schwere körperliche Arbeit und Kälte. Knack und Neumann (1450) gaben unzureichende Ernährung durch Steckrüben und große Wasseraufnahme als Ursache an. Falta (1451) sah die verantwortliche Diät in Brot, Kohl, getrockneten Gemüsen und Steckrüben. Die gesamte Nahrung enthielt 30—59 g Eiweiß und 1200—1400 Kalorien, das Gemüse wurde in diesen Fällen in großen Mengen 4—7 Stunden lang gekocht. Die von Falta mitgeteilten Fälle kamen bei Kriegsgefangenen vor. Bürger (1452) gab ebenfalls die exakte Zusammensetzung der angeschuldigten Diät an. Sie bestand aus 55,9 g Eiweiß, 8,5 g Fett und 284,6 g Kohlenhydraten (1478 Kalorien). Kraus (1453) sah Fälle bei einer Nahrung von 800—1300 Kalorien, die aus 15% nichtverdaubaren Kohlenhydraten, wenig Fett und einem Maximum von 50 g Eiweiß bei schwerer Arbeit bestand.

Pathologie. Bei der Sektion wird ein kompletter Schwund des Fettpolsters aufgefunden, obwohl scheinbar auch gut ernährte Individuen der Erkrankung erlagen. Atrophie aller parenchymatösen Organe wurde konstatiert,

die Leber und die Muskeln waren glykogenfrei. Hülse (1454) fand ebenfalls Herzatrophie, in einigen Fällen wurden die Nebennieren vergrößert gefunden, dagegen waren nach Lippmann (1455) keine pathologischen Veränderungen in den Nerven zu finden. Nach Paltauf (1456) ist die Anämie nur unbedeutend, nach Jacobsthal (1457) findet man im Präödemstadium hohe Hämoglobin- und Erythrozytenwerte. Woltmann (1458) fand Anisozytose, Polychromatophilie, starke Leukopenie, Lymphozytose und Verwässerung des Blutes. Bei der Epidemic Dropsy fand Maynard (1459) einen vergrößerten intraokularen Druck.

Stoffwechsel. Schittenhelm und Schlecht (l. c. 1443) führten Stoffwechselversuche bei einer Nahrung aus, die als ödemproduzierend betrachtet wurde (45—55 g Eiweiß und 1100—1800 Kalorien). Es wurde bald herausgefunden, daß ein eigentlicher Assimilationsfehler bei den Kranken nicht bestand, da die Personen bei mehr Eiweiß und Fett an Gewicht zunahmen und N-Retention zeigten. Zondek (l. c. 1447) hatte Kranke, die 6 Liter Urin pro Tag hatten, mit Ausscheidung von 40 g Kochsalz und mehr, bei übrigens normalen N-Werten. Phosphorsäureausscheidung war hoch (4—5 g). Hülse (l. c. 1454) konnte ebenfalls eine gute Eiweißassimilation nachweisen, glaubt dagegen, daß die Desaminierung der Aminosäuren fehlerhaft ist. Franke und Gottesmann (1460) studierten die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Harnstoffes, Kochsalzes und anderer Salze und fanden eine Verlangsamung. Die pathologische Chemie des Hungerödems wurde auch von Feigl (1461) bearbeitet, der die Krankheitsfälle von Rumpel studierte. Schittenhelm und Schlecht (l. c. 1443) haben den Eiweißgehalt des Blutes niedrig gefunden, nämlich 4,5—5,7 % statt 7—9 %. Die Erythrozyten wiesen einen verminderten Lipoidgehalt auf. Der Meinung dieser Autoren nach sind die niedrigen Zahlen nicht nur auf Verdünnung des Blutes zurückzuführen, denn wenn die Ödeme schwinden, sinken die Blutwerte noch. Der Blutzuckergehalt wurde entweder normal oder erhöht gefunden. Die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit glich der der Exsudate. Im höchsten Ödemstadium beobachtete man eine Retention von Wasser sowie von Chloriden. Beim Schwund der Ödeme findet man viel Harn- und Kochsalzausscheidung, die durch Thyreoidin noch erhöht und durch Adrenalin verringert wird. Hypophyseextrakte wirken ebenfalls, aber nur auf die Kochsalzausscheidung.

Therapie. Auch hier herrscht keine Einigkeit in den Literaturangaben. Zak (1462) glaubte, daß das Hungerödem nicht nur durch die Zufuhr von animalischen Produkten (Eier, rohe Kalbsleber), sondern auch durch Mohrrübensaft geheilt werden kann. Maase und Zondek (1463) waren der Meinung, daß die Zufuhr von 100 g Fett die Krankheit zum Stillstand bringen kann. Schiff (l. c. 1444) sucht die Ursache der Erkrankung nicht in Kalorienmangel an sich, sondern im Mangel von Kartoffeln, frischem Gemüse und Milch; Zufuhr von Hefe, Bier und Fett war nicht von Heilerfolg begleitet.

Knack und Neumann (l. c. 1450) sahen bei Kartoffelzusatz gute Erfolge. Reach (1464) benutzte die Opotherapie und besonders in Form von Testikeln mit gutem Erfolge. v. Hößlin (1465) und Schittenhelm (1466) glauben hauptsächlich an die Wirkung der Eiweißtherapie. Isenschmid (1467) führt gewisse Ödeme, wie solche, die nach Dysenterie und anderen langdauernden Krankheiten auftreten, auf dieselben Ursachen zurück, die zur Entstehung von Hungerödem führen; seiner Meinung nach sollen sie auch in gleicher Weise behandelt werden. Die meisten Autoren zeigen ein besonderes Vertrauen zum Eiweiß tierischen Ursprungs als therapeutisch richtigem Mittel. Die oben angeführte Therapie ergibt ohne weiteres die leitenden Ideen über die Ätiologie des Hungerödems.

Ätiologie. Von manchen Autoren wurde wegen des großen Fettmangels während des Krieges die Ätiologie an das Fehlen dieses Nahrungsbestandteils geknüpft. Wir sahen bereits, daß dies nicht zutreffen kann und daß es sich höchstens um einen Mangel von A-Vitamin handeln könnte. Denn die meisten animalischen Produkte, die angewandt wurden, enthielten wohl diese Vitamine in kleineren, wenn auch nicht ausreichenden Quantitäten. Andere Autoren wie Aron (1467a) glauben, daß Hungerödem durch Kalorienarmut der Nahrung bedingt ist. Park (1468) war der Meinung, daß das Ödem durch Eiweiß- und Fettmangel sowie große Wasserzufuhr bedingt war. Rubner (1469) und Determann (1470) führten es auf Eiweißmangel zurück. Diese letzte Auffassung ist auch im Einklang mit der Erfahrung, die beim Studium der parenchymatösen Nephritis durch Epstein (1471) und des renalen Ödems durch Allbutt (1472) gewonnen wurde. Sie findet eine weitere Stütze in den Arbeiten über experimentelles Ödem der Tiere, speziell bei Mäusen und Ratten. Tachau (l. c. 1244) sagt, daß wenn das richtige Verhältnis zwischen dem Eiweiß und Kohlenhydraten durch Zusatz der letzteren gestört wird, es dann zur Entwickelung von Ödemen kommt. Denton und Kohman (1473) sahen, daß wenn Ratten mit Karotten, Kasein, Stärke, Butter oder Speck und Salzen genährt werden, diese Nahrung nur dann genügte, wenn die Karotten die Hälfte der gesamten Kalorien ausmachten. Wurde aber dieses Verhältnis durch Zusatz von Stärke oder Fett geändert, dann entwickelten sich bei einem großen Prozentsatz aller Tiere Ödeme. Kohman (1474) bearbeitete diese Idee weiter, wobei sich durch die obige Diät, besonders bei Wasserzusatz, Ödeme entwickelten, die durch Kaseinzulage geheilt wurden. Wir fanden allerdings keine genauen Angaben über die Nahrungsaufnahme, außerdem sprachen wir schon in der Einführung zu diesem Kapitel unsere Bedenken gegen die Annahme von Eiweißmangel als ätiologischen Faktor für die Erzeugung von Hungerödem aus. Kaseinzusatz könnte erstens eine Steigerung des Appetits mit der Konsequenz einer größeren Vitaminaufnahme bewirken. Zweitens verdünnt wasserhaltige Nahrung nicht nur ihren Vitamin- und Eiweißgehalt, sondern bedingt auch große Verluste durch Auswaschen. Kohman suchte diese Vorwürfe

zu umgehen, indem bei einer in der üblichen Weise zusammengesetzten synthetischen Diät gezeigt wurde, daß eine geringe Nahrungsaufnahme allein kein Ödem verursacht. Da hier aber die Nahrung richtig zusammengesetzt war, so lassen sich die Resultate nicht auf die Karottennahrung übertragen.

Eine andere Hypothese beschäftigte sich mit der Rolle der Nebennieren bei der Entstehung von Ödemen; sie wurde durch McCarrisson (l. c. 290 und 608) aufgestellt. Dieser Forscher zeigte, daß sich bei der Beriberi eine vergrößerte Adrenalinausscheidung vorfindet, die an der Ödemerzeugung schuldig sein soll. Butter, aber nicht alle Fette, enthalten eine Substanz (wahrscheinlich A-Vitamin), die vor dem Ödem schützt. Dieser Ideengang wurde in fast unveränderter Form von Bigland (1475) aufgenommen, welcher für die Entstehung des Hungerödems und Pellagra vergrößerte resp. verringerte Aktivität der Nebennieren als kausale Ursache betrachtet. Nixon (1476) nimmt als Ursache des Ödems Armut an Kalorien (Fett?), Eiweiß und Wasserüberschuß an, wobei auch dem Adrenalin eine Bedeutung eingeräumt wurde. Allerdings gelang es Kellaway (1476a) nicht durch Adrenalinzufuhr bei Tauben Ödeme zu erzeugen. Zum Schluß wollen wir die von Schittenhelm und Schlecht (l. c. 1443) angenommene Pathogenese berücksichtigen. Diese Autoren fassen den Mangel an Eiweiß und Fett als Anlaß, Kälteeinfluß und schwere Arbeit als unterstützende Momente auf. Sie glauben, daß Hungerödem bei einer kohlenhydratreichen Nahrung entsteht. Der Unterschied gegenüber Beriberi liegt in der Bradykardie. Dagegen kamen skorbutähnliche Symptome wie Stomatitis und Blutungen aus dem Zahnfleisch zu. Beobachtung. Hemeralopie sowie Xerosis der Augen wurden auch ziemlich oft notiert. Darreichung von Vitamin B hatte keinen therapeutischen Erfolg Es besteht eine große Analogie zum Mehlnährschaden.

Unsere Vermutung ist, daß wir es beim Hungerödem mit einer Komplikation von Ursachen zu tun haben, doch steht das Mißverhältnis der einzelnen Nahrungsbestandteile sowie eine unzureichende Ernährung im Verhältnis zu der zu verrichtenden Arbeit im Vordergrund. Auch bei dieser Erkrankung muß das weitere Studium zum Zweck einer vollständigen Aufklärung des Problems eingreifen.

Pathologische Zustände, bei welchen Vitaminmangel vermutet werden kann.

Bei manchen hier zu besprechenden Fragen läßt sich eine ätiologische Beziehung zwischen der Zusammensetzung der Nahrung und diesen pathologischen Zuständen vermuten. Dagegen läßt sich oft nicht beweisen, ob es sich um Mangel an Vitamin oder anderen Bestandteilen handelt.

Kallak. Little (1477) berichtete im Jahre 1908 über eine Erkrankung (Kallak genannt), die bei den Eskimos in Neu-Fundland vorkommt. Diese

Erkrankung besteht in einer merkwürdigen pustulösen Dermatitis an Händen, Ellenbogen und anderen Körperstellen mit hartnäckigem Jucken. Die Erkrankung endet meistens in Heilung. Die Einwohner dort wissen schon aus Erfahrung, daß die Erkrankung auftritt, sobald ihnen Seelöwenfleisch nur in geringer Quantität zur Verfügung steht. Sie kommt erst im Herbst vor, wenn die Leute hauptsächlich von Fischen leben und wenn die dort wild wachsenden Beeren selten werden. Die Menschen leben dort nur von Seelöwenfleisch, Caribou, Vögeln, Fisch und Beeren, einer sehr eiweißreichen Kost. Die Erkrankung prädisponiert zu Skorbut und Little glaubt, daß es sich um eine Avitaminose handeln könnte.

Schützengrabenkrankheit (Trenchsickness). Bruntz und Spillmann (1478) beschrieben diese Krankheit bei den französischen Soldaten in den Schützengräben. Die Erkrankung bestand teilweise aus neuritischen Symptomen (Parästhesien, Schmerzen, motorischen Störungen, Asthenie) sowie skorbutischen Symptomen im Munde und speziell am Zahnfleisch.

Nachdem eine bessere Diät (frisches Gemüse und Früchte) eingeführt wurde, verringerte sich die Zahl der Kranken erheblich. Es handelte sich um Skorbut neben einem partiellem Fehlen anderer Vitamine, bestärkt durch Kälte, Überanstrengung. Psychische Momente sowie Unsauberkeit spielen wahrscheinlich auch eine große Rolle in der Pathogenese. Alle Extremitäten waren affiziert. Diese Erkrankung wurde auch durch Mercier (1479) und Chauvin (1480) studiert.

Intestinale Stasis etc. Im Anschluß an seine interessanten Befunde am Darme bei der Geflügelberiberi suchte McCarrison (1481) seine Befunde zu einer Erklärung mancher unklaren Darmkrankheiten heranzuziehen. Er meinte z. B., daß richtig ernährte Kinder weniger Tendenz zur Intussuszeption zeigen. Unter den Erkrankungen, die McCarrison in Beziehung zu den Vitaminen bringt, ist die intestinale Stasis, die von Sir Arbuthnot Lane (1482) behandelt wurde, ferner die intestinale Toxämie und die sog. „Coeliac disease", die von Still (1483) beschrieben wurde, aufgeführt. Still sah unter 41 Fällen dieser letzten Erkrankung vier, die Skorbut vor der Erkrankung hatten. Als Zeichen des Vitaminmangels wurden von McCarrison Dilatation des Magens, Lufteinschlüsse im Darme, Verschlechterung der neuro-vaskulären Kontrolle des Gastrointestinaltraktus, Bildung von Magenulzera und besonders Kolitis aufgezählt. Mackenzie Wallis (1484) schloß sich der Meinung von McCarrison in bezug auf Coeliac Disease an, indem er die Vitamintherapie mit gutem Erfolg bei solchen Zuständen einleitete.

Sterilität. Reynolds und Macomber (l. c. 309c) haben gefunden, daß bei Ratten durch verschiedene Diätmängel (auch Vitaminmangel) eine verringerte Zeugungsfähigkeit erzeugt worden ist. Diese Resultate wurden auf den Menschen übertragen und praktische Erfolge erzielt. Die tägliche

Erfahrung in Laboratorien bestätigt wohl die Schlüsse der obengenannten Autoren.

Hemeralopie. Wir sahen bereits, daß bei den verschiedenen mensch lichen Avitaminosen oft Hemeralopie zur Beobachtung kommt. Diese Erscheinung ist wohl an kein bestimmtes Vitamin geknüpft, sondern entsteht unspezifisch, vielleicht bei jeder Art von unzureichender Ernährung. Wir haben jedoch Angaben in der Literatur gefunden, die auf ein Massenauftreten dieser Augenaffektion hinweisen, die sich durch Lebertran günstig beeinflussen ließ. Ishiwara (1485) sah solche Fälle in Japan. Er hat den Lipoidgehalt des Blutes in seinen Fällen untersucht und erniedrigt gefunden. Als Heilung eintrat, wurden die Zahlen normal. Tricoire (1486) sah 320 solcher Fälle bei den französischen Soldaten, die durch Lebertran prompt geheilt wurden. Smith (1487) glaubt dagegen, daß im Kriege die Nachtblindheit meistens simuliert wurde, da eine Einschränkung des Sehfeldes nicht zu konstatieren war. Während McCollum, Simmonds und Parsons (l. c. 1222a) glauben, daß Hemeralopie diätären Ursprungs und durch Lebertran heilbar sei, betrachtet Appleton (1487a) Hemeralopie und Schneeblindheit, wenigstens in den Polargegenden (Labrador) als durch die starken Sonnenstrahlen auf Grund einer nervösen Störung bedingt. Sie soll dort nur bei Männern vorkommen. Allerdings kommen Avitaminosen in diesen Gegenden relativ häufig vor und die Nahrungszusammensetzung in den verschiedenen Jahreszeiten wird von diesen Autor gut geschildert. Über Hemeralopie wurde auch von Bell (1487b) berichtet. Pick (1488), Feilchenfeld (1489) und besonders Rutherford (1489a) berichteten über den Einfluß der Kriegsernährung auf die verschiedenen Augenaffektionen. Dieser letzte Autor führt eine Anzahl von Augenaffektionen auf mangelhafte Nahrung zurück.

Exophtalmischer Kropf (Graves Disease). Wir haben bereits bei der Besprechung der experimentellen Rachitis der Hunde die Beobachtung von E. und May Mellanby (l. c. 408a und b) besprochen, die eine Hyperplasie der Schilddrüse bei Fütterung gewisser Fette (besonders Butter) feststellten. Diese Hyperplasie ließ sich durch Lebertrandarreichung beseitigen. Die Resultate wurden bereits auf einige menschliche Fälle (Fetteinschränkung, Lebertrantherapie) mit guten Erfolg übertragen, doch ist die Zahl der Beobachtungen noch gering.

Die Bedeutung der Vitamine bei den Infektionen.

Da eine unzureichende Ernährung und speziell die Vitaminarmut die Resistenz gegen Infektionen erniedrigt, so wurde als Folge der defekten Nahrung zuerst an eine mangelhafte Produktion von Antikörpern gedacht. Die Frage ist von einigen Autoren experimentell in Angriff genommen worden. Hektoen (1490) sah bei Ratten bei künstlicher Ernährung, Zilva (1491) bei einer vitaminarmen Nahrung bei Ratten und Meerschweinchen, daß die Bildung von Anti-

körpern normal vor sich geht. Dagegen soll nach Kleinschmidt (1492) die Hämolysinbildung bei einer unzweckmäßigen Ernährung nicht die optimalen Werte erlangen. Es ist jedoch bekannt, daß die Ernährungsweise bei den verschiedenen Infektionen eine gewisse Rolle spielt. Angaben darüber stehen von E. Thomas (1493), Valagussa (1494) und Peiser (1495) zur Verfügung. Dieser letzte Autor berichtet hauptsächlich über den Einfluß des Nahrungsfettes auf die Resistenz gegen Infektionen. Wir haben schon im Laufe unserer Ausführungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen den Vitaminen und manchen Infektionen hingewiesen und wir müssen hier betonen, daß seit der Erkennung der Natur der Keratomalazie dieses Kapitel sehr an Bedeutung zugenommen hat. Die über die Keratomalazie bekannten Daten erlauben vielleicht eine teilweise Übertragung auf andere Infektionskrankheiten. Denn hier kennen wir eine Infektionskrankheit, die sich in spezifischer Weise durch die Vitamintherapie beeinflussen läßt.

Ein weiteres Gebiet der Infektionskrankheiten, bei welchen die Vitamine noch in einer anderen Richtung von Bedeutung sein können, ist die Diät bei verschiedenen akuten und speziell chronischen Infektionen. Bei akuten Infektionen interessiert uns vor allem die Diät während der Rekonvaleszenz. Es geschieht nicht selten, daß in allen diesen Zuständen eine recht einseitige Ernährung wochenlang verabreicht wird wie z. B. Mehlsuppen, wodurch die Genesung eine Verzögerung erleidet und die Resistenz der Patienten noch heruntergesetzt wird. Diese Zustände kommen speziell nach Typhus vor, wie Morrison (1496) hervorgehoben hat. Die Frage der Diät beim Typhus wurde auch von Barker (1497) bearbeitet, während Coleman (1498), Walton (1499), Carter, Howe und Mason (1500) hauptsächlich auf den Kalorienreichtum der Rekonvaleszenzdiät Gewicht legten.

Speziell Coleman macht auf die Notwendigkeit einer richtig zusammengesetzten Nahrung aufmerksam, mit welcher er 222 Patienten mit dem Resultate behandelte, daß die Mortalität um 50% niedriger wurde. Combe (1501) beschrieb den Einfluß der Kriegsernährung auf den Verlauf und Rekonvaleszenz des Typhus in Deutschland.

Isenschmid (l. c. 1447) glaubt, daß manche Ödeme, die nach Dysenterie oder anderen langdauernden Krankheiten entstehen, alimentären Ursprungs sind und dem Typus des Hungerödems angehören.

In allen diesen Fällen ist es wichtig, daß die Nahrung, wenn auch in geringer Menge und dem Zustand und Appetit des Patienten angepaßt, in ihrer Zusammensetzung vollständig sein soll. Nicht umsonst kommt Milch für die vorliegende Zwecke so oft zur Anwendung. Ist die Erkrankung oder Rekonvaleszenz bei unzweckmässiger Ernährung sehr in die Länge gezogen, so kann es unter Umständen zur Entwickelung einer Avitaminose kommen.

Keratomalazie. Diese Erkrankung, auch Xerophtalmia und neuerdings Ophthalmie genannt, scheint auch endemisch vorzukommen. So beschrieb

Herdlika (1502) eine ähnliche Erkrankung bei den südwestlichen Indianern der Vereinigten Staaten, während McCarrison (1503) mitgeteilt hat, daß die Krankheit in Britisch-Indien nicht selten vorkommt, bei einer Nahrung von Reis und Pflanzenölen entsteht und durch Lebertran heilbar ist. Die Erkrankung besteht in einer Infektion der Konjunktiva, die unter Umständen zu einer Zerstörung der Kornea, Ausfallen der Linse und der Iris und zu totaler Blindheit führen kann. Mori (1504) beschrieb als einer der ersten die Erkrankung etwas eingehender in Japan. Ein Ausbruch dieser Krankheit, dort Hikan genannt, wurde von diesem Autor mitgeteilt, der 1400 Fälle eingehend untersuchte, die in einer Zeit von partiellem Hunger entstanden. Die Krankheit kam nur selten bei Fischern vor und wurde durch Hühnerleber geheilt. Czerny und Keller (1505) sahen die Krankheit später bei einer kohlenhydratreichen Nahrung entstehen. Falta und Noeggerath (l. c. 18) waren vielleicht die ersten Forscher, die diese Erkrankung experimentell bei Tieren hervorriefen. Später wurde dieser Zustand von Knapp (1506) bei Ratten beobachtet. Knapp glaubte schon, daß sich analoge Zustände auch bei Kindern einstellen können. Dann erschienen seit 1913, in rascher Reihenfolge, die schon besprochenen Arbeiten von Osborne und Mendel wie auch von McCollum, so daß die Ursache der Erkrankung mit der Anwesenheit von gewissen Fetten in der Nahrung in eine kausale Beziehung gebracht worden ist. Schließlich wurde dieser Zustand als eine durch Fehlen von A-Vitamin verursachte Avitaminose betrachtet. Außer in den Vereinigten Staaten wurde diese Augenaffektion in Deutschland von Freise, Goldschmidt und Frank (1507) an Ratten studiert. Goldschmidt (1508) hat daraufhin angegeben, daß die Erkrankung durch eine geringe Menge Magermilch geheilt werden kann. Später wurde diese Erkrankung außer bei Ratten auch bei Mäusen, Kaninchen hervorgerufen und obwohl Nelson und Lamb (1509) angeben, daß es ihnen nicht gelungen ist, die Erkrankung bei Meerschweinchen und Hühnern hervorzurufen, stehen uns Privatmitteilungen über experimentelle Keratomalazie der Meerschweinchen zur Verfügung. Wir selbst haben zahlreiche Fälle bei Hühnern gesehen, die mit totaler Blindheit endeten. Neuerdings sind wir auf einen Bericht von Guerrero und Conception (1510) gestoßen, die die Erkrankung bei Hühnern durch weissen Reis entstehen sahen.

Die Keratomalazie wurde in den letzten Jahren auch viel bei Kindern beobachtet. Eine besonders sorgfältige Untersuchung stammt von Bloch (1511) aus Kopenhagen. Er beobachtete dort in 5 Jahren 40 Fälle in der Kinderklinik bei Kindern, die eine stark zentrifugierte Milch als Nahrung erhielten, während als Fett Pflanzenmargarine verabreicht wurde. Die erkrankten Kinder wurden durch Verabreichung von Vollmilch oder Lebertran geheilt. Die Diät schien auch in anderer Hinsicht bei diesen Kindern unzulänglich zu sein. Bloch (1511a) glaubt, daß Keratomalazie ziemlich oft in

Dänemark vorkommt und nicht selten die Ursache von Blindheit sein kann. Monrad (1512) und Rønne (1513) berichteten über dieselbe Zustände in Dänemark. Außerdem wurde ein Fall aus Frankreich von Sztark (1514) und aus den Vereinigten Staaten von Parker (1515) mitgeteilt. Der erste von diesen Autoren sah einen Fall bei einem 27 Monate alten Kinde, das mit Gemüsesuppen ohne Milch ernährt und binnen 10 Tagen mit Lebertran geheilt wurde.

Das Wesen der Erkrankung. In der letzten Zeit sind die Autoren immer mehr geneigt anzunehmen, dass es sich bei der Keratomalazie um ein spezifisches Fehlen des A-Vitamins handelt. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist nicht sehr einfach, da sie einen neuen Begriff in der Pathologie darstellt. Es ist eine nach Macfie (1516) nicht übertragbare Infektion, die sich in spezifischer Weise durch Ernährung vorbeugen sowie heilen läßt. Funk und Macallum (l. c. 86) berichteten, daß sie dieser Augenerkrankung durch antiseptische Behandlung vorbeugen konnten und in diesem Sinne äußerte sich auch Bulley (1517). Später dagegen erschien aus demselben Laboratorium wie die Arbeit von Bulley eine Mitteilung von Stephenson und Clark (1518). Diese Autoren glauben, daß die Resultate von Bulley auf Fütterung eines mit A-Vitamin verunreinigten Kaseins beruhten. In diesen Fällen wurden auch die Augen bakteriologisch untersucht. Die Infektion erwies sich als unspezifisch und interessanterweise ließen sich vor der Erkrankung keine histologischen Veränderungen entdecken, die für die geringe Resistenz gegen die Infektion verantwortlich gemacht werden konnten. Stephenson und Clark fanden außerdem, daß nicht alle Tiere ohne A-Vitamin an Keratomalazie erkrankten. Wason (1518a), die die Erkrankung Ophthalmie nennt, kommt auf Grund ihrer pathologischen Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis. Die Spezifizität der Keratomalazie, als durch Mangel von A-Vitamin entstanden, wurde vor kurzer Zeit wieder von Emmett (1519) besonders hervorgehoben. Seine statistische Daten darüber lauteten wie folgt:

1.	Ohne A-Vitamin	122	Ratten;	Keratomalazie in	120 = 98,3 %
2.	„ B-Vitamin	103	„	„ „	0 = 0 „
3.	Normale Diät	216	„	„ „	0 = 0 „

Die Krankheit ließ sich nicht von einem Tier auf ein anderes übertragen. Mendel (1520) sah unter 7000 Ratten mit A-Vitamin in der Nahrung keine Keratomalazie. Dasselbe Ergebnis wurde mit 90 Ratten erhalten, die mit ungenügendem Eiweiß ernährt wurden, wie auch bei 225 ohne B-Vitamin ernährten Ratten. Dagegen wurden in 136 Fällen ohne A-Vitamin 69 Keratomalaziefälle angetroffen. Der Verfasser hatte persönlich niemals mit vielen Ratten zu gleicher Zeit zu tun, gewöhnlich hatten wir etwa 30 Ratten im Versuch, doch haben wir mehrere Male Keratomalazie bei Zufuhr von genug

Butter oder Lebertran gesehen. So haben vor kurzer Zeit Funk und Dubin (l. c. 331) über zwei solcher Fälle in einer Gesamtzahl von 30 Ratten berichtet. Es handelte sich um vorübergehende Keratomalazie, die einige Tage andauerte, dann verschwand, um nach einigen Tagen wiederzukehren, doch ließen sich dauernde Läsionen wohl erkennen. Diese Form ließ sich sehr gut durch Hefe beeinflussen. Merkwürdigerweise berichtet Guiral (1521) über Keratomalaziefälle bei Kindern, die in 8—10 Tagen vollständig mit Apfelsinensaft geheilt wurden. Wir sind ebenfalls im Besitze von Privatangaben von Fachleuten, die Keratomalazie bei Anwesenheit von A-Vitamin in der Nahrung entstehen sahen und die sich durch Apfelsinensaft günstig beeinflussen ließ. Doch muß sicherlich zugegeben werden, daß das Fehlen von A-Vitamin in ganz besonderer Weise das Auftreten der Keratomalazie begünstigt. Anderslautende Angaben benötigen einer weiteren Aufklärung. Es ist z. B. möglich, daß sogar bei Lebertran, aber gleichzeitig geringer Nahrungsaufnahme, den Tieren nicht genug A-Vitamin zugeführt wird. Für die Therapie können alle Produkte angewandt werden, die A-Vitamin enthalten.

Tuberkulose.

Daß bei der Therapie der Tuberkulose die Ernährung eine große Rolle spielt, ist zu sehr bekannt, als daß wir darauf einzugehen brauchen. Eine Bestätigung dafür sehen wir in den Berichten über den Einfluß der Kriegsernährung, von welchen wir schon sprachen. Hier wollen wir aber noch einmal auf die Mitteilung von Adams und Hamilton (l. c. 1048) eingehen, die über die Zunahme der Tuberkuloseanfälligkeit in Deutschland während des Krieges hinwiesen. Auch Hamburger (1522) betont in seinem Bericht über die Kriegsernährung der Kinder die Abhängigkeit der Zahl der Tuberkulosefälle von der Ernährung, indem er besonders den Fettmangel dafür beschuldigt. Stölzner (1523) berichtet ebenfalls über den Einfluß der Diät. Selter und Nehring (1523a) teilen mit, daß in den letzten 2 Jahren (nach dem Kriege) mit der Besserung der ökonomischen Lage in Deutschland die Tuberkulosemortalität abnahm. Sie geben an, daß die Sterblichkeit am größten am Anfang des Sommers ist, wenn die Nahrung abgelagert ist und vitaminarm geworden ist. Geoghegan (1524) berichtete über Fälle aus Westindien, die seiner Meinung nach der dort herrschenden Armut ihr Dasein verdanken. Auf diesen Inseln, mit guten klimatischen Bedingungen, sollte eigentlich nicht viel Tuberkulose vorkommen. Richet (1525) glaubt, daß Fleischsaft Fermente enthält, die auf die Tuberkulose günstig wirken.

Woodcock und Rustin (1526) gaben an, dass die Diät bei der Tuberkulose eiweiß- und fettreich sein muß (das Fett in Form von Milch oder

Milchprodukten). Wenn Margarine benutzt wird, so muß es Oleomargarine sein, die A-Vitamin enthält. Viel Obst und Gemüse. Gardey (1526a) findet daß manche Symptome der Lungentuberkulose einer Avitaminose ähneln. Sammeln von statistischen Data über die Beziehung der Tuberkulose zur Nahrungszusammensetzung in den verschiedenen Ländern könnte, seiner Meinung nach, beim Studium dieser Erkrankung behilflich sein.

Wie wichtig die Diät bei der Tuberkulose ist, zeigen die experimentellen Untersuchungen von Weigert (1527). Er zeigte an Ferkeln, daß bei einem gleichbleibenden Eiweißgehalt der Nahrung die Tuberkulose sich bei Fütterung von Kohlenhydraten stärker als bei Darreichung von Fetten entwickelt. Ähnliche Untersuchungen wurden von E. Thomas und Hornemann (1528) ausgeführt, die an mit Tuberkulose infizierten Schweinen zeigten, daß die Tiere mit eiweißreicher Nahrung weniger Tuberkulose aufwiesen als die mit Kohlenhydraten, während mit Fett schwankende Resultate erhalten wurden. In einigen Arbeiten über Tuberkulose wurde die Bedeutung der Vitamine besonders hervorgehoben. Rénon (1529) meinte, daß bei vitaminarmen Diäten eine verminderte Immunität für Tuberkulose besteht und Muthu (1530) glaubt ebenfalls an die wichtige Rolle der Vitamine bei der Genese dieser Erkrankung.

Lepra.

Dutton (1531) gab vor kurzer Zeit an, daß bei der Entstehung der Lepra die Ernährung und besonders die Vitamine eine wichtige Rolle spielen. Schon Sir Jonathan Hutchinson (1532) glaubte, daß Lepra mit dem Fischkonsum etwas zu tun hat. Beim Durchlesen der einschlägigen Literatur, wie z. B. in einem Artikel von Deycke (1533), konnten wir keine Anhaltspunkte für diese Auffassung finden, mit Ausnahme vielleicht der Angabe, daß bei der Behandlung gute Ernährung von Bedeutung ist. Neben anderen bekannten Tatsachen sahen wir in einer Arbeit von Underhill, Honeij, Bogert und Aldrich (1534), daß bei der Lepra gewisse chemische Veränderungen in den Knochen nachzuweisen sind, die vielleicht auf eine Störung im Ca- und Mg-Stoffwechsel hinweisen. Die Atrophie der Knochen bei Leprösen hängt mit dem großen Bedürfnis dieser Patienten an Kalzium zusammen. Wird Ca verabreicht, so werden sehr auffällige Retentionen erzielt. Hier könnten wir vielleicht an die Wirkung von A-Vitamin denken. Vokurka (1534a) sah eine Vergrößerung der Anzahl der Leprakranken in Bosnien und Herzogowina nach dem Kriege und schreibt diese Erscheinung der Unterernährung zu. Es ist fast sicher, daß Lepra bei der ärmeren Bevölkerung entsteht, aber der Zusammenhang mit Vitaminen ist zum mindestens unbewiesen. Es wäre aber vielleicht doch wünschenswert, der Diätfrage etwas mehr Aufmerksamkeit zu schenken.



Pneumonie. Von vielen Forschern, die sich mit experimentellen Vitaminarbeiten befaßten, kamen uns öfters Berichte zu über die Häufigkeit von Infektionen des Atmungsapparates bei vitaminarmen Nahrungen. Analoge Beobachtungen wurden beim Menschen von Fleming, Macaulay und Clark (l. c. 910) in Süd-Rhodesia gemacht. Große Epidemien von Pneumonie kamen dort zur Beobachtung bei einer Diät, die wir schon früher beschrieben und die scheinbar zu einer gemischten Avitaminose führte. Die Vakzintherapie wurde ohne Erfolg angewandt; die Zahl der Pneumoniefälle betrug im Jahre 1908 2251 mit 686 Todesfällen, neben viel Meningitis und Tuberkulose. Zugleich war eine Avitaminose bei 100 von 700 Arbeitern zu konstatieren. Als hier eine Diätänderung vorgenommen wurde, wurden glänzende Erfolge erzielt. Nicht nur die Avitaminose verschwand, sondern auch die Pneumonie ging bedeutend zurück.

Einfluß der Ernährungsweise (bezügl. der Vitamine) auf die Wirkung mancher Gifte sowie auf pathologische Zustände nicht infektiöser Natur.

Bei den hier zu besprechenden Zuständen ist es schwer, wenn nicht unmöglich, schon heute zu bestimmen, ob die Wirkung auf die Anwesenheit von Vitaminen oder auch auf die gewöhnlichen Nahrungsbestandteile zurückzuführen ist. Dieses Kapitel kann erst ins Klare gebracht werden, wenn uns die Vitamine in reinem oder beinahe reinem Zustande in größeren Mengen zur Verfügung stehen.

Schon die älteren Arbeiten von Reid Hunt haben gezeigt, daß bei der pharmakologischen Wirkung gewisser Substanzen die Zusammensetzung der Diät nicht gleichgültig ist. In ähnlicher Weise hat Reach (1535) gezeigt, daß die Resistenz gegen das Krampfgift Pikrotoxin bei Mäusen bei Fleischnahrung größer ist als bei Brotnahrung; er nahm an, daß es sich hier um die Wirkung noch unbekannter Substanzen handele. Salant (1536) und Salant und Swanson (1537) sahen, daß junge Karotten einen viel größeren Schutz gegen die Giftwirkung von weinsaurem Natrium bei Kaninchen verleihen als alte Karotten. Dieselben Resultate wurden auch mit Pataten und Karottenblättern erhalten. Bei Hafer und Zucker war die Toxizität bedeutend vermehrt und die gefundenen Unterschiede lagen nicht in dem verschiedenen Grad der Diurese. Katzen verhielten sich verschieden und ließen diese Unterschiede nicht erkennen, dagegen war auch hier im Hunger die Giftwirkung vermehrt und zwar um 40%.

Über die Wirkung der Diät bei der Anämie steht uns der Bericht von Pearce, Austin und Pepper (1538) zur Verfügung, die den Einfluß

der Diät auf die Anämie nach Splenektomie untersuchten. Sie sahen z. B., daß rohes Fleisch bei diesen Hunden viel günstiger als gekochtes Fleisch wirkte, und sie neigten dazu, diesen Unterschied in dem Vitamingehalt zu erblicken. Madsen (1539) ist der Meinung, daß die Vitamine bei der Chlorose und Anämie eine Rolle spielen. Die verschiedenen Ursachen der Chlorose wurden von Weill und Dufourt (1539a) diskutiert, Fronzig (1539b) wandte Karottenextrakt zur Bekämpfung der Anämie an. Geiling und Green (1539c) haben die Frage einer experimentellen Prüfung unterworfen. Wird Ratten eine eiweiß-, vitamin- oder salzarme Nahrung vorgelegt, dann ist die Blutregeneration nach einer Blutung stark verzögert.

Davis, Hall und Whipple (1540) erzeugten Lebernekrosen durch Chloroform und studierten den Einfluß verschiedener Diäten auf die Regeneration der Leberzellen. Muskelgewebe und Fette verschiedener Herkunft hatten keinen Einfluß darauf, wohl aber das Verfüttern von Leber, Niere und Gehirn.

Campbell (1541) und van der Bogert (1541a) dachten, daß die Entstehung von Adenoiden bei Kindern eine diätetische Ursache besitzt. Wir wissen nicht, inwiefern diese Annahme berechtigt ist. Erwähnenswert sind die Arbeiten, die die Bedeutung der Vitamine in gewissen Fällen der orthopädischen Praxis vermuten. Schödel und Naumwerk (l. c. 998) glaubten, daß Skorbut zu Coxa vara und anderen Zuständen, die als kongenitale Hüftgelenkluxation diagnostiziert werden, prädisponiert. Hess (l. c. 1022) sah in einem Falle von Skorbut eine Knochenaffektion, die der Coxa vara ähnelte. Hammer (1542) sah während des Krieges, daß manche Frakturen sehr schwer heilten und mit Recht wurde hier eine Stoffwechselstörung vermutet. Peckam (1543) glaubt ebenfalls, daß manche Deformitäten, wie Skoliose, gekrümmte Beine, Plattfüsse usw. alimentären Ursprungs sind. Er meint, daß die meisten Orthopäden mit der rein orthopädischen Seite ihrer Fälle so stark beschäftigt sind, daß sie die praktisch wichtigen ätiologischen Momente vollständig außer acht lassen. Die Vermutungen von Peckam sind sicherlich teilweise berechtigt wegen der Beziehungen von Rachitis zu der Knochenbildung.

Nun wollen wir zu der Besprechung von zwei Krankheiten übergehen, die viel mehr durch Luxuskonsumption als durch Nahrungsmangel bedingt zu sein scheinen, nämlich Diabetes und Krebs.

Diabetes. Wir sehen schon eine Berechtigung zu der Annahme, daß diese Erkrankung durch Luxuskonsumption bedingt ist, in den Angaben über den Einfluß der Kriegsernährung. Magnus-Levy (1544) sah, daß die Zahl der Diabetesfälle in Berlin während des Krieges bedeutend gesunken ist, während sie vor dem Kriege ständig anstieg. Gerhardt (1545) sammelte ähnliche Erfahrungen in Würzburg. Zwei Phasen der Diabetesfrage interessieren uns hier. Erstens die Möglichkeit einer antidiabetischen

Substanz vom Vitamintypus in der Nahrung und zweitens die Gefahren einer allzu rigorosen Diäteinschränkung bei der üblichen Therapie. Die erste Möglichkeit war zu einem gewissen Grade berechtigt, als den Noordenschen Haferkuren eine spezifische Wirkung auf Diabetes zugeschrieben wurde. Schon Magnus-Levy (1546) suchte diese hypothetische Substanz durch Alkoholextraktion zu konzentrieren, aber vergeblich. Verschieden davon sollen sich die Versuche von Boruttau (1547) gestaltet haben. Er fand, daß Pankreasextrakte, Hefe und Hefeextrakte den Glykogenabbau des isolierten Herzens verringern, während Extrakte aus den peripheren Haferschichten bei diabetischen Hunden und Menschen die Zuckerausscheidung verminderten. Ähnliche Resultate wurden mit einer aus dem Pankreas isolierten Substanz von Rose (1548) erhalten. Daß die Zusammensetzung der Nahrung und speziell ihr Gehalt an Kohlenhydraten einen Einfluß auf den Blutzuckergehalt nicht nur der Diabetiker, sondern auch normaler Menschen besitzt, darüber berichteten Jacobsen (1549), v. Moraczewski (1550) und McCay, Banerjee, Ghostal, Dutta und Ray (1551). Diese letzten Autoren beschrieben Zustände in Indien, die dort bei kohlenhydratreicher Nahrung entstehen und die langsam zu Diabetes führen. Diese Zustände erinnern stark an die experimentelle Glykosurie, die wir schon bei der Taubenberiberi beschrieben haben.

Wenn wir nun zu der Frage der Diabetestherapie übergehen, so sehen wir die Möglichkeit, daß es bei strenger Diät zur Entwickelung einer Avitaminose kommen kann. Bürger (l. c. 1452) und Schittenhelm und Schlecht (l. c. 1443) geben an, daß sie beim Diabetes bei Haferkuren Ödeme beobachteten, die an Hungerödem erinnerten. Eine ähnliche Ansicht wird von Wilder und Beeler (1551a) verfochten. Ein Leitartikel aus dem Journal der American Medical Association (1552) warnt vor den Gefahren der Verminderung des Nahrungseiweißes mit gleichzeitiger Vergrößerung der Kohlenhydrate, einem Regime, das aus latenten Diabetikern wirkliche Diabetiker erzeugt. Außerdem bestehe eine wirkliche Gefahr einer Avitaminose. Was die Hungerkuren beim Diabetes anbelangt, so haben wir uns die Frage vorgelegt, ob im Hunger der Organismus zuerst an Vitaminmangel oder am Mangel von gewöhnlichen Nahrungsbestandteilen leidet. Wir haben diese Frage mit Dubin experimentell in Angriff genommen. Doch zwischen den Tauben, die die Vitamine A oder B oder beide zugleich erhielten, und denen, die hungerten, ließen sich keine Unterschiede in der Lebensdauer feststellen. Wir sahen bei Tauben auch keine Beriberi im Hunger entstehen.

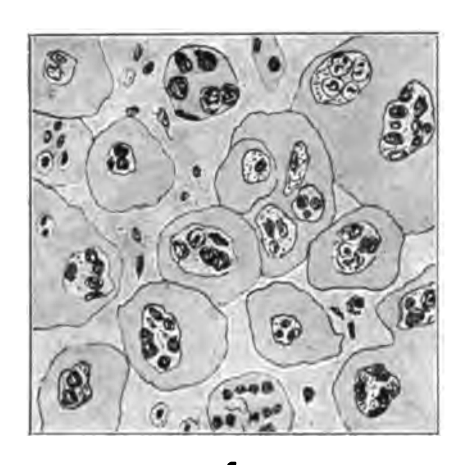
Krebs. Krebs ist eine Erkrankung des Nahrungsüberschusses, obwohl McCarrison (1553) glaubt, daß unter Umständen Vitaminmangel zur Entstehung des Magenkrebses führen kann. Er sah einen Fall davon beim Affen. Daß diese Erkrankung durch Luxuskonsumption bedingt ist, ersehen

wir am besten aus den statistischen Zahlen, die während des Krieges gesammelt worden sind sowie aus der Erfahrung der Versicherungsstatistik. Hoffmann (1554) sagt, daß die Krebskrankheit mehr in Städten als auf dem Lande vorkommt und im Gegensatz zur Tuberkulose mehr bei Wohlsituierten als bei den Armen.

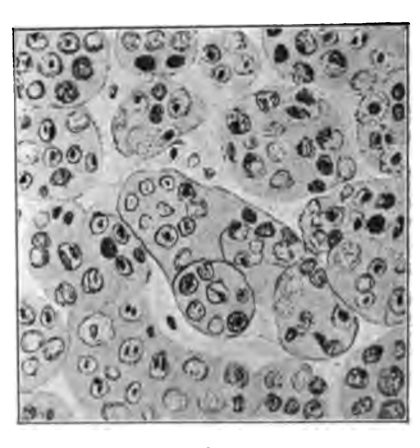
Die Krebsfrage interessiert uns ebenfalls von zwei Gesichtspunkten, nämlich einmal wegen der Frage nach der Möglichkeit einer chemischen Substanz als ätiologischem Faktor und zweitens wegen des Einflußes der Diät auf das Wachstum der Neubildungen. Auf die erste Möglichkeit können wir leider nicht so ausführlich eingehen, wie wir es möchten, da es vorläufig nicht in den Rahmen dieses Werkes gehört. Wir waren einer der ersten, die auf diese Möglichkeit hinwiesen, doch müssen wir zugeben, daß wir außer dem Einfluß der Diät auf das Wachstum der experimentellen Tumoren sowie einer möglichen chemischen Ursache gewisser Neoplasmen wie die des Hühnersarkoms von Rous und analoger Tumoren, keine feste Grundlagen für unsere Anschauung besitzen. Wenn wir uns dieser Richtung gegenüber den schon bekannten bevorzugt zuwenden, so geschieht dies hauptsächlich deswegen, weil die Krebsforschung in den Händen von Pathologen recht wenig faßbare Resultate lieferte. Aus diesem Grunde fühlten wir uns berechtigt, in einer gänzlich anderen Richtung zu forschen [Funk (1555)]. Manche bekannte Pathologen, wie Ewing (1556) und Leo Loeb (1557), neigten eine Zeitlang einer ähnlichen Anschauung zu. Gewisse experimentelle Arbeiten, wie die von Calkins (1558), der über Stimulierung von Protozoa (Didinium nasutum) durch Tumorenextrakte berichtete, können in der obigen Weise interpretiert werden, doch ist es möglich, daß es sich um eine Nahrungs- oder Vitaminzulage handeln kann. Im Sinne der chemischen Theorie können auch die verschiedenen Versuche interpretiert werden, die sich mit dem Einfluß der Schwangerschaft auf das Wachstum der Neubildungen beschäftigten. Aus ihnen kann man ersehen, daß der Embryo eine Substanz enthält, die das Wachstum von Neoplasmen anregt. Der wachsende Embryo beansprucht aber nach v. Graff (1559) und Slye (1560) diese Substanz für sein eigenes Wachstum, wodurch das Tumorwachstum stark gehemmt wird.

Daß die Diät auf das Tumorenwachstum einen Einfluß besitzt, ist schon von Ehrlich in seiner athreptischen Theorie vermutet worden. Diese Theorie wurde experimentell von Jensen (1561) und von Haaland (1562) geprüft, die den hemmenden Einfluß der Unterernährung feststellten. Ähnliche Versuche wurden auch von Cramer und Pringle (1563), Rous (1564) und v. Jaworski (1565) unternommen. Dieser letzte Autor glaubt, daß die Unterernährung das Wachstum der Tumoren hemmt. Karzinome machen seiner Meinung nach eine Ausnahme, da sie unter solchen Bedingungen noch schneller wachsen sollen. Die diätetische Richtung der Krebsforschung erhielt einen Ansporn durch die Vitaminarbeiten. Sweet,

Corson-White und Saxon (1566) benutzten für ihre Ratten- und Mäuseversuche die Osborne-Mendelsche Diät und sahen, daß das Wachstum der Tumoren bei vitaminarmen Nahrungen stark gehemmt wird. In rascher Reihenfolge erschienen über dasselbe Thema Arbeiten von Hopkins (1567), Centanni (1568), Rous (1569), Drummond (1570) (diese letzte Arbeit sehr gründlich), Benedict und Rahe (1571) und Sugiura und Benedict (1572). Van Alstyne und Beebe (1573) glaubten durch Zusatz von Laktose zu einer künstlichen Nahrung das Tumorenwachstum stimuliert zu haben, doch war dies wahrscheinlich durch die Verunreinigung der Laktose durch B-Vitamin bedingt. In ähnlicher Weise hat der Verfasser (l. c. 244, 245, 246) schon im Jahre 1913 an Hühnern gezeigt, daß das Hühnersarkom von



a



b

Abb. 73. *a* Ehrlichs Mauschondroma. *b* Derselbe Tumor in einer Ratte wachsend, die mit derselben Neubildung gefüttert wurde.

Rous bei vitaminarmen Nahrungsgemischen viel langsamer als bei Anwesenheit von Vitaminen wächst; diese Resultate wurden von Drummond l. c. 247) bestätigt. Levin (1574) dagegen konnte diese Resultate nicht bestätigen und Fränkel und Fürer (1575) sprachen sich überhaupt gegen diese Richtung der Krebsforschung aus. Diese wenigen negativen Resultate können natürlich keinen Einfluß auf unsere Schlußfolgerungen ausüben im Vergleich mit der Einstimmigkeit der Schlüsse der großen Anzahl der Forscher, die sich mit dieser Frage beschäftigten. Die Einschränkung der Vitamine in der Nahrung hemmt ohne jeden Zweifel das Wachstum der Neoplasmen sehr bedeutend. Diese Maßnahme könnte von praktischer Bedeutung werden, wenn es sich nicht herausstellen würde, daß das Tumorgewebe größere Affinität zu den Vitaminen besitzt als das Körpergewebe. Dies bedeutet, daß man um vollständige Erfolge zu erzielen, die Vitamine so stark einschränken müßte, daß der Organismus selbst zugrunde gehen würde.

Daß gewisse Substanzen das Tumorenwachstum beherrschen, ergibt sich aus der Arbeit von Rondoni (1576), der zeigen konnte, daß das Sarkomagewebe das Wachstum der experimentellen Tumoren günstig zu beeinflussen vermag. Dieselben Schlüsse lassen sich aus den Versuchen von Murphy (1577) ableiten, der Rattentumoren in Hühnerembryonen wachsen ließ, während dies in erwachsenen Hühnern total unmöglich war. Daraus ersieht man, daß in schnell wachsenden embryonalen Geweben eine Substanz vorhanden ist, die das Wachstum der Neubildungen stimuliert. Daß diese Anschauungen berechtigt sind, ergibt sich auch aus der Arbeit von Funk (1578), der zeigen konnte, daß, wenn man das Mauschondroma von Ehrlich in Ratten implantiert, das Tumorgewebe binnen einigen Tagen vollständig resorbiert wird. Wurde dagegen der Maustumor in großen Mengen den Ratten verfüttert, so ließ sich nicht nur der Tumor züchten, sondern in drei Generationen bei den so vorbehandelten Ratten überimpfen. Hier kann unserer Meinung nach nicht bestritten werden, daß das Mauschondroma eine Substanz enthält, die auf das Wachstum des gleichen Tumors spezifisch wirkt. Zu gleicher Zeit läßt sich hier in vorzüglicher Weise der Einfluß der Diät konstatieren. Der Tumor besaß, wie die Abbildung 73 bezeugt, in Hauptzügen die gleiche histologische Struktur.

Die Einschränkung der Diät, zum Zwecke der Krebsbehandlung wurde auch in der Praxis benutzt. Bulkley (1579) benutzte dazu eine Diät, die so gewählt wurde, daß sie fast gar kein tierisches Eiweiß enthielt. Da die von diesem Autor benutzte Diät von vielen Seiten als pellagraerzeugend betrachtet werden konnte, habe ich mich nach dem Gesundheitszustand seiner Patienten und der Dauer der Therapie erkundigt. Dr. Bulkley antwortete mir, daß er bei Hunderten von Patienten, die ein paar Jahre nach diesem Regime lebten, gute therapeutische Resultate erzielt hat, ohne daß ein einziger Pellagrafall beobachtet wurde. Copeman (1580) hatte eine ähnliche Therapie versucht mit einer Diät, die fast vitaminfrei war. Zur Zeit seiner vorläufigen Mitteilung dauerten die Versuche 3 bis 4 Monate und ein ausführlicher Bericht steht noch aus. Das Gewicht seiner Patienten nahm zu. Wir müssen jedoch hervorheben, daß die diätetische Behandlung des Krebses bis jetzt keine Anerkennung gefunden hat.

Wir glauben, daß es von Nutzen für die Krebsforschung wäre, wenn in diese Erkrankung der Gesichtspunkt der Stoffwechselstörung einbezogen würde.

Wir kommen nun auf zwei Probleme zu sprechen, bei welchem die Vitamine wohl mit einer größeren Sicherheit von Bedeutung sind, nämlich den Einfluß der Diät auf die Entwickelung der Zähne sowie die Frage nach der Ursache der Blasensteine und ähnlicher Gebilde.

Die Entwickelung der Zähne. Es wurde schon von Kunert (1581) vermutet, daß die Ernährungsweise auf den Zustand der Zähne von Einfluß ist. Durand (1582) sah einen größeren Prozentsatz von kariösen

Zähnen bei Kindern, die mit kondensierter Milch ernährt wurden als bei solchen, die brusternährt waren. Insbesondere wurde eine kohlenhydratreiche Ernährung für Karies angeschuldigt. Black und McKay (1583) sahen oft eine Schädigung der Emaille in gewissen Bezirken der Rocky Mountains, wo die Ernährung unzureichend war. Castilla (1584) sah nach Kolitis und anderen Störungen des Magen- und Darmkanals bei Kindern im Alter von 1½—4 Jahren oft Karies und mangelhafte Emaille. Große Fortschritte wurden hier gemacht, als das Problem experimentell in Angriff genommen worden ist.

Miller und Gies (1585) haben die Frage der Zahnbildung bei Ratten vom Standpunkt des Ca- und Mg-Stoffwechsels studiert. May Mellanby (1586) hat die Beschaffenheit der Zähne bei jungen rachitischen Hunden studiert. Bei Diäten, die arm an A-Vitamin waren, waren folgende Veränderungen sichtbar:

1. Verspätetes Ausfallen von Milchzähnen.
2. Verspätetes Auftreten der permanenten Zähne.
3. Störungen in der Stellung der Zähne.
4. Fehlen oder Schädigung der Emaille.
5. Geringer Kalziumgehalt.

Bei schnell wachsenden Zähnen waren die Defekte noch viel mehr ausgesprochen. Das A-Vitamin in Form von Lebertran oder Butter hatte auch hier vorzügliche Erfolge zu verzeichnen. Zilva und Wells (1587) sahen bei Meerschweinchen und Affen bei skorbuterzeugenden Diäten eine fibroide Degeneration der Zahnpulpa. Diese Veränderungen entstehen sehr früh, oft vor anderen skorbutischen Symptomen. Die Befunde an skorbutischen Meerschweinchen wurden durch Percy R. Howe (1588) durch Robb, Medes, McClendon, Graham und Murphy (1588a) bestätigt und durch P. R. Howe (1588b) noch weiter experimentell ausgebaut. Dieser letzte Autor sorgte durch nur partiellen Mangel an C-Vitamin dafür, daß die Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) etwa ein Jahr am Leben blieben, wodurch die Resultate deutlicher wurden. Die Zähne wurden kariös, zeigten Kalkverarmung und Krümmung, eine Art von Pyorrhoea alveolaris. Außerdem wurde eine Gelenkerkrankung beobachtet, die an Rheumatismus oder Arthritis deformans erinnerte. Ballantyne (1589) fand, daß 98% der schwangeren Frauen kariöse Zähne aufweisen. Dies ist wohl durch größere Erfordernisse an Vitaminen, Kalziumsalzen usw. zu erklären. Mit Recht betont Sinclair (1590), daß die Sorge für den guten Zustand der Zähne des Kindes bei der schwangeren Mutter beginnen müsse. Sie muß eben die möglichst beste Nahrung erhalten. Die Wirkung der Diät auf die Zähne scheint nicht an ein spezifisches Vitamin gebunden zu sein, jedoch spielt das A-Vitamin wegen seiner Beziehungen zum Kalziumstoffwechsel wahrscheinlich die

wichtigste Rolle. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß der Bedeutung der besprochenen Faktoren in der Praxis bald eine größere Aufmerksamkeit geschenkt werden wird.

Blasensteine etc. Osborne und Mendel (1591) fanden bei 857 Ratten, die bei einer an A-vitaminarmen Diät gehalten wurden, Phosphatsteine in der Blase. Padua (1592) sah auf den Philippinen eine deutliche Beziehung zwischen der Beriberi und Blasensteinen. Von 58 Trägern von phosphatischen Blasensteinen hatten 11 Beriberi, in 18 Fällen war eine Unterernährung zu konstatieren, jedoch ohne manifeste Beriberi, 27 Fälle kamen bei guternährten Patienten vor. Die Phosphatsteine fanden sich hauptsächlich bei Kindern und jungen Leuten, während die Uratsteine später im Leben (nach 50 Jahren) zu sehen waren. Kirschner (1593) und Clemm (1594) fanden, daß in Deutschland Gallensteine bei fettarmen Diäten häufiger vorkamen. In allen diesen Fällen handelte es sich wohl um einen indirekten Einfluß der Vitamine, nämlich um Verminderung der Resistenz gegen Infektionen, in welcher Beziehung dem A-Vitamin eine besondere Rolle zukommt. Denn es ist wahrscheinlich, daß eine lokale Infektion die wahre Ursache dieser Steinbildung darstellt.

Hiermit sind wir am Schluß unserer Ausführungen angelangt. Wir sind uns wohl bewußt, daß trotz zehnjähriger experimenteller und klinischer Forschung, die meisten von uns behandelten Probleme nur in ihren Umrissen studiert worden sind. Daß wir ihnen noch nicht auf den Grund kommen konnten, hängt mit den langsamen Fortschritten der Chemie der Vitamine zusammen. Hierbei sind die oft vorgenommenen Modifikationen der Nomenklatur ohne den geringsten Wert; wir befinden uns immer noch in Erwartung eines Forschers, der statt dessen durch mühsame und geduldige Arbeiten den entscheidenden Schritt machen wird, nämlich den, der zur Erkennung der chemischen Natur der Vitamine führt.

Bevor wir das Buch abschließen, müssen wir noch in einigen Worten die praktische Seite der Vitaminlehre berühren. Aus dem Gesagten ergibt sich ohne weiteres, daß bei einer richtig zusammgesetzten Nahrung die Gefahr der Avitaminosen nicht besteht. In den letzten Jahren erschien in England und in den Vereinigten Staaten eine ganze Anzahl von Vitaminprodukten im Handel, die die Absicht haben die jetzige Popularität dieser Substanzen auszunutzen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die meisten der hier in Frage kommenden Produkte die ihnen beigelegten Versprechungen nicht halten können. Eine ganze Anzahl von Forschern, unter ihnen neuerdings auch Drummond (1595), sprach sich gegen die Berechtigung solcher Präparate aus, indem behauptet wird, daß die natürlichen Nahrungsmittel

für die Therapie und Vorbeugung der Avitaminosen benutzt werden können. Dies scheint nach dem jetzigen Stande der Frage in der Tat der Fall zu sein. Doch wissen wir nicht, wie sich in dieser Beziehung die Zukunft gestalten wird und die Frage kann nur dann studiert werden, wenn die Vitamine in reinem Zustande und in starken Konzentrationen verabreicht werden können. Es ist möglich, daß dann Wirkungen zutage treten werden, die wir nicht kennen und nicht einmal vermuten können. Wir kennen ein Beispiel, das das oben Gesagte illustriert. Beim Vergleich der Wirkung des A-Vitamins in Form von Butter und Lebertran auf die Rachitis wurde gefunden, daß nur das letzte Mittel der Erkrankung vorzubeugen vermag und man wäre daher geneigt die beiden Substanzen als chemisch verschieden anzusehen. Nun stellte sich heraus, daß Lebertran viel reicher (250mal) an A-Vitamin als Butter ist und der beobachtete Unterschied könnte vielleicht auf die verschiedene Konzentration zurückgefürt werden. Obwohl die meisten Handelspräparate einer scharfen Kritik nicht standhalten können, wäre es wünschenswert die jetzigen Versuche der Konzentration und Reindarstellung nicht zu entmutigen, da sie noch zu interessanten und wichtigen Resultaten führen könnten.

Literatur.

Um den Lesern die große Verbreitung der Vitaminlehre vor Augen zu führen, werde ich einige der zusammenfassenden Darstellungen über Vitamine aus den letzten 6 Jahren, soweit sie mir zugänglich waren, in chronologischer Reihenfolge hier anführen. Diese Hinweise auf die existierende Literatur sollen dazu dienen, dem sich interessierenden Leser die Möglichkeit zu geben, auch mit den Meinungen anderer Forscher vertraut zu werden. Berichte aus der Tagespresse sind nicht mitaufgenommen worden.

1914.

Funk, Casimir, Die Vitaminlehre, ihre wissenschaftliche und praktische Bedeutung. Naturwiss. 2, 121.

Hopkins, F. G., Progress in physiological chemistry. Ann. Rep. Chem. Soc. 11, 188.

Hüssy, P., Zur klinischen Bedeutung der Vitamine. Münch. med. Wochenschr. 61. Nr. 18.

Melocchi, Nuovi orizzonti sull' alimentazione dell' uomo. Napoli.

Mendel, Lafayette, B., Newer points of view regarding the part played by different food substances in nutrition. Journ. Amer. Med. Assoc. 63, 819.

Schaeffer, G., Le béribéri et les vitamines de Funk. Un problème de physiologie générale. Biologica 15 Avr. 108.

Sternberg, W., Diät und diätetische Behandlung vom Standpunkte der Vitaminlehre und vom Standpunkte der diätetischen Küche. Arch. f. Verdauungsk. 20, 200.

1915.

Boruttau, H., Vitamine und akzessorische Nahrungsbestandteile. Deutsch. med. Wochenschr. 41, 1208.

Osborne, T., B. and Mendel, L., B., Report on nutrition. Washingt. Year Book Carn. Inst. 14, 378. Also next year 15, 365.

Schaumann, K., Neue Ergebnisse der Beriberiforschung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 18, 425; Therapeut. Monatsh. 29, 152.

Stiles, Percy, G., The vitamines. The recognition of essential constituents of the diet hitherto unclassified; deficiency diseases. Amer. Journ. Pharm. 86, 237.

Watson-Wemyss, H., L., Recent work on vitamines. Edinb. Med. Journ. 14, 186, 1914; Journ. Comp. Path. Ther. 28, 53.

1916.

Alsberg, Carl, L., Biochemical analysis of nutrition. Journ. Wash. Acad. Sci. 6, 269.

Fischer, Louis, Notes on the rôle of vitamines in deficiency diseases. Amer. Med. 11, 774.

Funk, Casimir, The vitamines, their chemical nature, their importance in metabolism and their function in the animal organism. Amer. Med. 11, 751.

Jacobs, Merkel, H., Some biological and practical aspects of growth. Univers. Penn. Bull. 17. Series, Nr. 1, Part. 2, 131.

McCollum, E. V., Malnutrition through errors in the combination of foods. Amer. Food Journ. 11, 404.

Mosc, G., Deficiency Diseases. L'ospedale maggiore 4. II. 785.

Vedder, E. B., Relation of diet to beriberi and the present status of our knowledge of the vitamins. J. A. M. A. 67, 1494.

Voegtlin, C., Importance of vitamines in relation to nutrition in health and diasease. Journ. Wash. Acad. Sci. 6, 575. The chemical nature and physiological significance of so-called vitamines. Science Monthly. 2, 289.

1917.

Alb, B., Les vitamines et les maladies par carence. Revue Sci. 16. et 23. Juin.

Christensen, F. W., Theo so-called „vitamines" or „food accessories" and their importance in the nutrition of animals. Special Bull. N. Dakota Agr. Exp. Sta. 4, 331.

Cornalba, G., Vitamines and new ideas regarding human nutrition. Boll. chim. farm. 56, 577.

McCollum, E. V., Supplementary dietary relationship among our natural foodstuffs. Journ. Amer. Med. Assoc. 68, 1379. Some essentials to a safe diet. Ann. Amer. Acad. Polit. and Soc. Sci. 74, 95.

Pol, D. J. H., Deficiency diseases. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 2, 1212.

Stepp, Wilhelm, Einseitige Ernährung und ihre Bedeutung für die Pathologie. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 15, 257.

1918.

Aron, H., Akzessorische Nahrungsbestandteile. Berl. klin. Wochenschr. 55, 546.

Eijkman, C., The importance of vitamines in human nutrition. Chem. Weekbl. 55, 765.

Kleissel, R., Vitamine. Wien. klin. Wochenschr. 68, 601; Wien. med. Wochenschr. p. 547.

McCollum, E. V., What to teach the public regarding food values. Journ. Home Econ. 10. 195. Influence of heat on growth-promoting properties of food. Amer. Journ. Publ. Health. 8, 191.

Ramsden, W., Vitamines. Journ. Soc. Chem. Ind. 37, 53.

Schaeffer, G., Les recents travaux sur les besoins qualitatifs d'azote chez les mammifères et les vitamines. Bull. soc. sci. d'hyg, aliment. 6. No. 5 et 6.

Steenbock, H., Vitamines and nutrition. Science Monthly. 7, 179.

Weill, E. et G., Mouriqnand. A propos des vitamines et des maladies par carence. Rev. Sci. 5-12 Juin.

1919.

Azzi, A., Vitamines and oxymones. Riv. Med. 35, 878.

Bührer, C., Vitamine. Schweiz. Apoth.-Ztg. 57, 377.

Comby, J., Deficiency diseases. Arch. de méd. d. enfants. 22, 659.

Eddy, Walter, H., Bibliographic Review. The vitamines. Abstr. Bact. 3, 318.

Forbes, E. B., Vitamines in human nutrition. Monthl. Bull. Ohio Agr. Exp. Sta. 4, 299.

Gómez, A., Hormones, vitamines and symbiotes. Repert. de med. y cirurgia. Bogotá, 10, 463.

Goodby, Sir, K., Vitamines. Practit. 103, 6.

Guidi, C., Recent literature on vitamines. Riv. clin. pediatr. 17, 243.

Halliburton, W. D., Vitamines. Brit. Med. Journ. May 10th. 583.

Hopkins, F. G., Practical importance of vitamines. Ibid. Apr. 26th. 507.

Jacoby, Martin, Die Bedeutung der Qualität der Ernährung. Ther. d. Gegenw. 60, 401.

McCollum, E. V., Food control from the standpoint of nutrition. Amer. Food Journ. 14, 27, 30. The newer knowledge of nutrition. New York. Macmillan.

Pugliese, A., The vitamine problem. Rend. Reale Inst. Lomb. sci. lett. 52, 723.

Risquez, Vitamines and symbiotes. Gaceta méd. de Caracas. 26, 69, 82.

Schaeffer, G., Facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre. Vitamines, auximones Bull. Inst. Past. No. 1—2, 17, 1, 41.

Weill, E. und G., Mouriquand. L'alimentation et les maladies par carence. J. B. Baillière. Paris.

Wolff, L. K., A study of the inorganic constituents of the animal body and their significance as a part of the diet. Chem. Weekbl. 16, 1083.

1920.

Aulde, J., Applied calcium therapy. Study of deficiency diseases. Med. Rec. 97, 257.

Blunt, K. und Chi Che Wang, The present status of vitamines. Journ. Home Econ. 12, No. 1. Jan.

van Driel, B., Present status of vitamine question. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1, 1350, Apr. 17.

Forbes, E. B., Mineral nutrients and vitamines in diet. Ohio State Med. Journ. 16, 419.

Haas, P., Recent advances in science. Organic chemistry. Sci. Progr. 14, 378.

Häussler, E. P., Vitaminfrage. Schweiz. Apoth. Ztg. 58. 621, 634, 655.

Höjer, A., Recent research on the vitamines, Hygiea, 82, 449.

Lecoq, R., Les nouvelles théories de la nutrition. Bull. sci. pharm. 27, 139.

Lemaire, H., Nourrisson 8, 289.

Linossier, G., Rôle of different food elements in nutrition. Paris. méd. 10, 349.

Linton, R. G., Vitamines. Science and industry (Australia). 2, 438.

McClendon, J. F., Nutrition and public health, with special reference to vitamines. Amer. Journ. Med. Sci. 159, 477.

McCollum, E. V., Nutrition and physical efficiency. Journ. Franklin Inst. 189, 421.

Molinari, G., Deficiency phenomena. Riv. med. 36, 182.

Pol, D. J., Hulshoff. One-sided diet and the vitamines. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1, 1625.

Portier, P., Vitamines and their mode of action. Bull. soc. sci. hyg. 8, 521, 603.

Ramoino, Policlinico. 28, 819.

Tschirch, A., What are vitamines. Schweiz. med. Wochenschr. 50, 21.

1921.

Asher, L., Review of the vitamine theory to date. Deutsch. med. Wochenschr. 47, 510.

Bidault, Vitamines and the preservation of food. Revue sci. 59, 13.

Botazzi, Fil., The problem of vitamines and avitaminoses. Bull. soc. hyg. 9, 1.

Dalyell, E., Accessory food factors and their influence on nutrition. Med. Journ. of Australia 1, 61.

Eddy, W. H., The vitamine manual. Williams & Wilkins. Baltimore.

Emmett, A. D., Physiological value of the vitamines. Journ. Amer. Pharm. Ass. 10, 176.

Fitch, W. E., The necessity for vitamines in the dietary and the rôle they enact in constructive metabolism. Amer. Med. 27, 368.

Funk, Casimir, Vitamines and the avitaminoses. Proc. New York. Path. Soc. 20, 119.

Haas, P., Recent advances in science. Organic chemistry. Sci. Progr. 15, 377.

Halliburton, W. D., Importance of the infinitely little. Brit. Med. Journ. I, 449; Lanc. I. 627.

Harden, A., Vitamine. Chem. and Drugs. 94, 202; Vitamines and the food supply. Journ. Soc. Chem. Ind. 40, 79.

Harrow, B., Vitamines. Essential food factors. Dutton & Co. New York.

Hopkins, F. G., Recent advances in sciences in their relation to practical medicine and the nutritional requirements of the body. Lanc. I, 1.

van Leersum, E. C., Vitamines. Ned. Tijdsr. v. Gen. I, 2137.

Lewi, M. J., und H. E. Dubin, Vitamines and nutrition. New York State Journ. Med. 21, 268.

McCarrison, R., Studies in deficiency disease. Oxford Univers. Press.

Queal, E. B., Vitamines and their relation to deficience disease. Colorado Med. 18, 195.

Sherman, H. C., Vitamines. Physiol. Reviews. October; Vitamines. Chemical Monographs Amer. Chem. Soc.

Speroni, C. E., Vitamines, Semana med. 28, 679.

Literatur zum Historischen Teil.

1. Thomas, K., Pflügers Arch. 291, 1909.
2. Schaumann, H., Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 14. Beih. 8, 1910.
3. McCollum, E. V., Halpin, I. G. und Drescher, A. H., Synthesis of lecithin in a hen and the character of the lecithin formed. J. Biol. Chem. 13, 219, 1912.
4. Fingerling, Die Bildung von organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten. Bioch. Zeitschr. 38, 448, 1912. Einfluß organischer und anorganischer Phosphorverbindungen auf die Milchsekretion. Ibid. 39, 239, 1912.
5. Abderhalden, E., Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Springer. Berlin 1912.
6. Stepp, W., Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide für die Ernährung. Bioch. Zeitschr. 22, 452, 1909.
7. Derselbe, Zeitschr. f. Biol. 57, 135, 1911.
8. Forster, J., Über die Bedeutung der Aschenbestandteile in der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 9, 297, 369, 1873.
9. Bunge, G., Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie.
10. Lunin, N., Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Tieres. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 5, 31, 1881.
11. Socin, C. A., In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 15, 93, 1891.
12. Bunge, G., Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 16, 173, 1892.
13. Häusermann, Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 23, 555, 1897.
14. Hall, Winfred, S., Einige Bemerkungen über die Herstellung eines künstlichen Futters. Arch. f. (Anat.) Physiol. S. 49, 142, 1896. Über die Resorption des Carniferrins. Ibid. 455, 1894.
15. Coppola, F., Sul valore fisiologico e terapeutico del ferro inorganico. Rendic. R. Acad. d. Linc. 6, 1, 362, 1890.
16. Pasqualis, G., Studi sulla nutritione animale. Atti d. R. Inst. Veneto d. Science (7), 7, 1895-96.
17. Henriques und Hansen, Über Eiweißsynthese im Tierkörper. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 43, 417, 1905. Über Fütterungsversuche mit Zein und Gliadin. H. 60, 105, 1909.
18. Falta, W. und Noeggerath, C. F., Fütterungsversuche mit künstlicher Nahrung Hofm. Beitr. 7, 313, 1905.
19. Jacob, Ludwig, Fütterungsversuche mit einer aus einfachen Nahrungsstoffen zusammengesetzter Nahrung an Tauben und Ratten. Zeitschr. f. Biol. 48, 19, 1906.
20. McCollum, E. V., Amer. Journ. Physiol. 25, 120, 1909.
21. Watson, Chalmers, D., Influence of excessive meat diet on growth, on nutrition and on the osseous system. Effect of a meat diet on the animals and their progeny. Lanc. II. 145, 1585, 1778, 1906.
22. Wilcock, E. G. and Hopkins, F. G., The importance of individual amino-acids in metabolism. Journ. Physiol. 35, 88, 1906-07.
23. Hopkins, F. G., Analyst. 31, 395, 1906.
24. Röhmann, F., Über künstliche Ernährung und Vitamine. Bornträger, Berlin 1916.
25. Abderhalden und Lampé, Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe? Zeitschr. d. ges. exp. Med. 1, 296, 1913.
26. Abderhalden, Emil, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Urban und Schwarzenberg.
27. Abderhalden und Funk, Casimir, Zur Frage nach der Neubildung von Aminosäuren im tierischen Organismus. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 60, 418, 1909.
28. Chittenden, R. H. and Underhill, F. P., Production in dogs of a pathological condition which closely resembles human pellagra. Proc. Nat. Acad. Sci. 3, 195, 1917. Amer. Journ. Physiol. 44, 13, 1917.
29. Abderhalden, Emil, Weitere Studien über Stickstoffstoffwechsel. H. 96, 1, 1915.
30. Grafe, E., Schläpfer, V., Turban, R. und Wintz, H. H. 77, 1, 1912; 78, 485, 1912; 83, 25, 1913; 84, 69, 1913; 86, 283, 1913.

31. Röhmann, F., Allg. med. Zentral-Ztg. 1, 1903; 9, 1908.
32. Kramer, Medicina castrensis. 1720.
33. Bachstrom, Observationes circa scorbutum, eiusque indolem, causas, signa et curam. 1734.
34. Lind, A treatise on the scurvy. London 2nd Edit. 1757.
35. Barlow, T., Infantile scurvy. Brit. Med. Journ. Nov. 10, 1894.
36. Holst, Axel and Frölich, T., Experimental studies relating to ship-beriberi and scurvy. Journ. of Hyg. 7, 634, 1907.
37. Miller, R., The medical diseases of children. New York 1911.
38. Schabad, J. A. und Sorochowetz, R. F., Lipanin, als Ersatzmittel des Lebertrans bei Rachitis. Sein Einfluß auf den Stoffwechsel. Monatschr. f. Kinderh. 9, Orig. 659, 1911.
39. Dieselben, Zur Frage vom Wesen der günstigen Wirkung des Lebertrans bei Rachitis. Ist das wirksame Agens des Lebertrans ein Ferment? Ibid. 11, Orig. 3, 4, 1912.
40. Wernich, Geographisch-medizinische Studien. Berlin. 1878.
41. van Leent, Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie. 1880.
42. Takaki, Sei-i-kwai 1885, 1886, 1887.
43. Vordermann, Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie 48, 1898.
44. Braddon, L., The cause and prevention of beriberi. London 1907.
45. Fletcher, W., Rice and beriberi. Lanc. 29 June, 1907. Journ. Trop. Med. and Hyg. 12, No. 9, S. 127.
46. Ellis, W., Gilmore. Uncured rice as a cause of beriberi. Brit. Med. Journ. S. 935, 1909.
47. Fraser, Henry and A. T. Stanton, An inquiry concerning the etiology of beriberi. Lanc. 76, 451, 1909.
48. Eijkman, C., Ein Versuch zur Bekämpfung der Beriberi. Virch. Arch. 149, 187, 1897.
49. Fraser, H. and Stanton, An inquiry concerning the etiology of beriberi. Studies from the Inst. for. Med. Res. Feder. Malay States No. 10, 1909. The etiology of beriberi. Ibid. No. 12, 1911.
50. Eijkman, C., Polyneuritis bij hoenders, nieuwe tot de aetiologie der ziekte. Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie 1896. Eine beriberiähnliche Krankheit der Hühner. Virch. Arch. 148, 523, 1897.
51. Derselbe, Ernährungspolyneuritis. Arch. d. Hyg. 58, 150, 1906.
52. Grijns, Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie 41. 1901; 49, 1909.
53. Eijkman, C., Virch. Arch. 222, 301, 1916.
54. Bréaudat, Origine alimentaire et traitement du béribéri. Bull. de la soc. de path. éxot. 13, 1901.
55. Fraser and Stanton, Lanc. 4515, 1910.
56. Schüffner und Kuenen, Über den Einfluß der Behandlung des Reises auf die Beriberi und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der Beobachtung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Beih. 7, 1912.
57. Schaumann, H., Beriberi und Nukleinphosphorsäure in der Nahrung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 12, Beih. 5, 1908.
58. Simpson und Edie, On the relation of the organic phosphorus content of various diets to diseases of nutrition, particularly beriberi. Ann. Trop. Med. a Parasit. 5, 313, 1911.
59. Hulshoff, Pol., Berberiforschungen in den niederländisch-ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 14, Beih. 3, 1910.
60. Thomson und Simpson, Treatment of beriberi. Ann. Trop. Med. a Parasit. 6, 53, 1912.
61. Eijkman, C., Polyneuritis gallinarum und Beriberi. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 15, 698, 1911.
62. Funk, Casimir, The etiology of the deficiency diseases. Journ. State Med. June 1912.
63. Teruuchi, Über die Ätiologie der Beriberi, unter besonderer Berücksichtigung der Schaumannschen Phosphormangeltheorie. Saikingakuzashi. Tokio Nr. 79, 1910.
64. Chamberlain and Vedder, A contribution to the etiology of beriberi. Philipp. Journ. of Sci. 6 B, 251, 1901. Dieselben und Williams, R. R. Ibid. 7, 39, 1912.

65. Shiga und Kusama, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Beih. 3, May, 1911. Shiga. Experimentelle Studien über Kakke. Zeitschr. f. Bakt. I, Abt. Beih. 6, Tagung d. Vereins für Mikrobiologie. S. 158.
66. Tsuzuki, Antiberiberintherapie der Beriberikrankheit 1912.
67. Aron und Hocson, Phosphorus starvation with special reference to beriberi. II. Philip. Journ. of Sci. 5, February, 1910.
68. Cooper und Funk, Casimir, Experiments on the causation of beriberi, Lanc. p. 1266, 1911.

Literatur zum Vitaminbedarf bei Pflanzen und Tieren.

69. McCollum, E. V. and Pitz, W., The „vitamine“ hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy. Journ. Biol. Chem. 31, 229, 1917.
70. Hopkins, F. G., Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. Journ. Physiol. 44, 425, 1912.
71. Osborne, T. B. and Mendel, L. B., Feeding experiments with isolated food-substances Publ. Carn. Inst. Wash. No. 156. Part. I u. II.
72. Dieselben, Feeding experiments with fat-free food mixtures. Journ. Biol. Chem. 12, 81, 1912; H. 80, 307, 1912.
73. Dieselben, Maintenance experiments with isolated proteins. Journ. Biol. Chem. 13, 233, 1912.
74. Hopkins and Neville, A note concerning the influence of diets upon growth. Biochem. Journ. 7. 97, 1913.
75. McCollum and Davis, M., The necessity of certain lipins in the diet during growth. Journ. Biol. Chem. 15, 67, 1913.
76. Osborne and Mendel, The relation of growth to the chemical constituents of the diet. Journ. Biol. Chem. 15, 311, 1913.
77. Dieselben, The influence of butter-fat on growth. Ibid. 16, 423, 1913.
78. McCollum and Kennedy, Ibid. 24, 491, 1916.
79. Drummond, J. C., Note on the rôle of the antiscorbutic factor in nutrition. Biochem. Journ. 13, 77, 1919.
80. Funk, Casimir, What is a vitamine? Journ. Amer. Med. Assoc. 66. 1650, 1916.
80a. Drummond, J. C., The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins) Biochem. Journ. 14, 660, 1920.
81. Funk, Casimir and Macallum, A. B., jr., Die chemischen Determinanten des Wachstums. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 92, 13, 1914.
82. McCollum and Davis, Observations on the isolation of the substance in butter-fat which exerts a stimulating influence on growth. Journ. Biol. Chem. 19, 245, 1914.
83. Osborne and Wakeman, Does butter-fat contain nitrogen and phosphorus. Ibid. 21, 91, 1915.
84. Wrampelmeyer, E., Der Lezithingehalt der Butter. Landw. Vers. Stat. 42, 437, 1892.
85. Supplee, G. C., The lecithin content of butter and its possible relationship to the fishy flavor. Cornell Univers. Agr. Exp. Stat. 29, 101, 1919.
86. Funk, Casimir and Macallum, A. B., jr., Studies on growth II. On the probable nature of the substance promoting growth in young animals. Journ. Biol. Chem. 23, 413, 1915.
87. Daniels, Amy L. and Loughlin, Rosemary, Note on the fat-soluble growth-promoting substance in lard and cotton-seed oil. Ibid. 42, 359, 1920.
88. Seidell, Atherton, Vitamines and nutritional diseases; a stable form of vitamine. U. S. Publ. Health Rep. Repr. 325, 1916.
89. Harden, A. and Zilva, S. S., Differencial behavior of the antineuritic and antiscorbutic factors towards adsorbents. Biochem. Journ. 12, 93, 1918.
90. Byfield, A. H., Daniels, A. L. and Loughlin, R., The antineuritic and growth-stimulating properties of orange juice. Amer. Journ. Dis. Childr. 19, 349, 1920.

91. Fürst, Valentin, Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen Skorbuts des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk. 72, 121, 1912.
92. Osborne and Mendel, Do fruits contain water-soluble vitamine? Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 46, 1919; Journ. Biol. Chem. 42, 465, 1920.
93. Mitchell, H. H., On the identity of the water-soluble growth-promoting vitamine and the antineuritic vitamine. Journ. Biol. Chem. 40, 399. 1919.
94. Emmett, A. D. and Luros, G. O., Are the antineuritic and the water-soluble B-vitamines the same? Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 41, VII., 1920; Journ. Biol. Chem. 43, 265, 1920.
95. Mellanby, Edward, A further demonstration of the part played by accessory food factors in the etiology of rickets. Proc. Physiol. Soc. Dec. 14th. 1918. Journ. Physiol. 52, LIII., 1919. An experimental investigation on rickets. Lanc. March. 15th. 1919.
96. Hess, Alfred, F. and Unger, L. J., The rôle of fat-soluble vitamine in the dietary of infants. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 49, 1919. The clinical rôle of the fat-soluble vitamine: its relation to rickets. Journ. Amer. Med. Assoc. 74, 217, 1920.
97. McCollum and Davis, The essential factors in the diet during growth. Journ. Biol. Chem. 23, 231, 1915.
98. Funk, Casimir and Macallum, A. B., Studies on growth. III. The comparative value of lard and butter fat. Ibid. 27, 51, 1916.
99. Hogan, Albert G., The effect of high temperatures on the nutritive value of foods. Ibid. 30, 115, 1917.
100. Harden, A. and Zilva, S. S., Accessory factors in the nutrition of the rat. Biochem. Journ. 12, 408, 1918.
101. Funk, Casimir, The nitrogenous constituents of lime-juice. Ibid. 7, 81, 1913.
102. Osborne, T. B., Wakeman, A. J. and Ferry, E. A., Preparation of protein free from water-soluble vitamine. Journ. Biol. Chem. 39, 35, 1919.
103. Osborne and Mendel, Protein minima for maintenance. Journ. Biol. Chem. 22, 241, 1915; 20, 351, 1915; 26, 1, 1916; 37, 223, 1919.
104. Edelstein, F. und Langstein, L., Das Eiweissproblem im Säuglingsalter, experimentelle Untersuchungen über die Wertigkeit der Milcheiweisskörper für das Wachstum. Zeitschr. f. Kinderh. 20, 112, 1919.
105. Emmett, A. D. and Luros, G. O., Is lactalbumin a complete protein for growth. Journ. Biol. Chem. 38, 147, 1919. The stability of lactalbumin towards heat. Ibid. 38, 257, 1919.
106. McCollum, Simmonds and Parsons, Ibid. 37, 287, 1919.
107. Emmett, A. D. und McKim, L. H., The value of the yeast vitamine as a supplement to a rice diet. Ibid. 32, 409, 1917.
108. Sugiura, K. and Benedict, S. R., The nutritive value of the banana. Journ. Biol. Chem. 36, 171, 1918; 40, 449, 1919.
109. Goldberger, Joseph and Wheeler, G. A., The experimental production of pellagra in human subjects by means of diet. Hyg. Labor. Wash. Bull. 120, Febr. p. 7, 1920.
110. Clark, Guy W., The properties and composition of oocytin. Journ. Biol. Chem. 35, 253, 1918.
111. Robertson, Brailsford T., On the extraction of a substance from the sperm of a sea-urchin, which will fertilize eggs. Ibid. 12, 1, 1912.
112. Pasteur, Louis, Note sur un memoir de M. Liebig, relatif aux fermentations.
113. Wildiers, E., Nouvelle substance indispensable au développment de la lévure. La Cellule. 18, 313, 1901.
114. Amand, Abel, Le „Bios" de Wildiers ne joue pas le rôle d'un contrepoison. Ibid. 20, 225, 1902; 21, 324, 1904.
115. Devloo, René, Ibid. 23, 36, 1906.
116. Pringsheim, H. H., Zentr. f. Bakt. II. Abt. 16, 111, 1916.
117. Rubner, Max, Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle bei der alkoholischen Gärung. Leipzig 1913.

118. Vlahuta, E., Preparation of a peptone by the decomposition of the cells of beer yeast and the rôle of this peptone in fermentation. Bull. acad. Sci. Roumanie. 3, 123, 1914/15.
119. Kurono, K., Significance of oryzanin for the nutrition of fermentative organisms. Journ. Coll. Agr. Univers. Tokyo. 5, 305, 1915.
120. Brill, H. C. and Thurlow, L. W., Alcohol from discarded molasses in the Philippine Islands. Philipp. Journ. Sci. 12, 267, 1917.
121. Moufang, E., Beschleunigung der Gärung (durch getötete Hefe). Allg. Brau-Hopfen-Ztg. 55, 605, 1915.
122. Saito, K., Chemical conditions for the development of the reproductive organs of some yeast. Journ. Coll. Sci. Univ. Tokyo. 39, 1, 1916.
123. Bokorny, Th., Biochem. Zeitschr. 82, 359, 1917.
124. Vansteenberge, P., The autolysis of yeast and the influence of proteolysis on the development of yeast and lactic bacteria. Ann. Inn. Past. 31, 601, 1917.
125. Lampitt, L. H., Nitrogen metabolism in Saccharomyces cerevisiae. Biochem. Journ. 13, 459, 1919.
126. Abderhalden, E. und Schaumann, H., Die Wirkung einiger aus der Hefe mit Alkohol extrahierten Substanzen auf die Aktivität der Hefefermente. Fermentf. 2, 120, 1918.
127. Abderhalden und Köhler, K., Die Wirkungsweise einer in Alkohol löslichen Substanz, während der alkoholischen Gärung durch Hefe gebildet, auf niedrigere Organismen. Arch. d. ges. Physiol. 176, 209, 1919; Fermentf. 3, 44, 1919.
128. Williams, Roger, J., The vitamine requirements of yeast. A simple biological test for vitamine. Journ. Biol. Chem. 38, 465, 1919.
129. Bachmann, F. M., Vitamine requirements of certain yeasts. Journ. Biol. Chem. 39, 235, 1919.
129a. Fulmer, Ellis I., V. E. Nelson und F. F. Sherwood, The nutritional requirements of yeast I. The rôle of vitamines in the growth of yeast. Amer. Journ. Chem. Soc. 43, 186, 191, 1921.
129b. Nelson, V. E., E. I. Fulmer und Ruth Cessna, Nutritional requirements of yeast. III. Synthesis of vitamine B by yeast. Journ. Biol. Chem. 46, 77, 1921.
129c. Eddy Walter H., Hattie L. Heft, Helen C. Stevenson and Ruth Johuson, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 138, 1921.
129d. MacDonald M. B. and E. V. McCollum, The cultivation of yeast in solutions of purified nutrients. Journ. Biol. Chem. 45, 307, 1921.
129e. Ide M., The "Bios" of Wildiers and the cultivation of yeast. Journ. Biol. Chem. 46, 521, 1921.
129f. MacDonald, Margaret B. and E. V. McCollum, The "Bios" of Wildiers and the cultivation of yeast. Ibid. 46, 525, 1921.
129g. Williams R. J., Vitamine and yeast growth. Ibid. 46, 113, 1921.
130. Bertrand, Gabriel, Etudes biologiques sur la bactérie du sorbose. Ann. de chim. et de phys. (8), 3, 121, 1904.
131. Noguchi, H., A method for the pure cultivation of pathogenic Treponema pallidum (Spirochaete pallida). Journ. Exp. Med. 14, 99, 1911.
132. Vedder, Journ. Inf. Dis. 16, 385, 1915.
133. Doryland, C. J. T., Journ. Bact. 1. 135, 1916.
134. Pieper, E. J., Humphrey, C. J. and Acree, S. F., Phytopath. 7, 214, 1917.
135. Lockeman, Georg, Welche Substanzen sind zum Wachstum des Tuberkulosebazillus absolut nötig. Zentr. Bakt. u. Parasitenk. Abt. I, 82, 420, 1919.
136. Bainbridge, Journ. Hyg. 11, 341, 1911.
137. Sperry and Rettger, Journ. Biol. Chem. 20, 445, 1915.
138. Robinson, Harold, C. and Rettger, Leo F., The growth of bacteria in protein-free enzyme- and acid-digestion products. Journ. Bact. 3, 209, 1918.
139. Pacini, J. P. and Russell, D. W., The presence of growth-producing substance in cultures of typhoid bacilli. Journ. Biol. Chem. 34, 43, 1918.



140. Mackenzie, Wallis, H. L., Improvements in bacteriological media. I. A new and efficient substitute for „Nutrose“ Agr. J. India. 12, 621, 1917.
141. Huntoon, F. M., Hormone medium, a simple medium employable as a substitute for serum medium. Journ. Inf. Dis. 23, 169, 1918.
142. Ayers, S. H. and Rupp, P., Extracts of pure dry yeast for culture medium. Journ. Bact, 5, 89, 1920.
143. Lloyd, Dorothy J., Vitamines, amino acids, and other chemical factors involved in the growth of the Meningococcus. Journ. Path. Bact. 21, 113, 1916.
144. Dieselbe, Brit. Med. Journ. II, 143, 1916.
145. Dieselbe, Chemical factors involved in the growth of the Meningococcus. Ibid. I, 11, 1917.
146. Gordon, M. H. and Hine, T. G. M., Experimental study of the cultural requirements of the Meningococcus. Ibid. II, 678, 1916.
147. Flack, Martin, Note on the constituent of pea-flour augmenting growth of the Meningococcus on the trypagar medium. Ibid. II, 682, 1916.
148. Shearer, C., The presence of an accessory food factor in the nasal secretion and its action on the growth of the Meningococcus and other pathogenic bacteria. Lanc. I, 59, 1917.
149. Derselbe, The action of spinal fluid in stimulating the growth of the Meningococcus. Ibid. II, 714, 1917.
150. Eberson, Frederick, Yeast mycelium for prolonging the viability of the Meningococcus. Journ. Amer. Med. Assoc. 72, 852, 1919.
151. Cole, Sydney W. and Lloyd, Dorothy J., The preparation of solid and liquid media for the cultivation of the Gonococcus. Journ. Path. Bact. 21, 267, 1917.
152. Morini, L., Cultivation of Gonococcus in gelatin with beer yeast. Rif. Med. Napoli 36, 2, 1920.
152a. Petersen, A., Deutsch. med. Wochenschr. 46, 1385, 1920.
153. Douglas, S. R., Fleming, A. and Colebrook, L., Studies in wound infections. The growth of anaerobic bacilli in fluid media under apparently aerobic conditions. Lanc. II, 530, 1917.
153a. Sazerac Robert, C. r. 171, 278, 1920.
153b. Masucci Peter, A note on the effect of aminoacids on the growth of tubercle bacilli. Journ. Lab. Clin. Med. 6, 96, 1920.
154. Davis, David John, Food accessory factors (vitamines) in bacterial culture, with special reference to hemophilic bacilli. Journ. Inf. Dis. 21, 392, 1917.
155. Derselbe, II. Ibid. 23, 248, 1918.
156. Wolf, C. G. L. and Harris, J. E. G., Contribution to the biochemistry of pathogenic anaerobes. IV. The biochemistry of Bacillus histolyticus. Journ. Path. Bact. 22, 1, 1918.
157. Wolf, C. G. L., V. The biochemistry of Vibrion septique. Ibid. 22, 115, 1918.
158. Wolf, C. G. L., VI. The biochemistry of Bacillus sporogenes and Bacillus Welchii. VII. The biochemistry of Bacillus proteus. Ibid. 22, 270, 1919.
159. Boyer, Louis, Un nouveau milieu de culture, particulièrement adapté au developpment du Streptococce pyogène. C. r. soc. de biol. 81, 229, 1918.
160. Otabe Shoraburo, Wheat culture-media. Lanc. 197, 576, 1919.
161. Dienert, F. and Guillerd, A., Milieu de culture d'un extrait de la lévure autolysée pour les cultures de B. coli. C. r. 168, 256, 1919.
161a. Jötten, K. W., Arb.-Reichsgesundheitsamt 52, 339, 1920.
161b. Standfuß, R. und E. Kallert, Zentr. Bakt. Paras. Abt. I., 85, 223, 1920.
162. Bunker, John W. M., Studies on the diphteria bacillus in culture. Journ. Bact. 4, 379, 1919.
163. Davis, L. and Ferry, N. S., Studies on diphteria toxin II. The rôle of the aminoacids in the metabolism of B. diphteriae. Ibid. 4, 217, 1919.
164. Agulhon, H. and Legroux, R., Contribution à l'étude des vitamines utilisables à la culture des microorganismes. Application au bacille de l'influenza (B. de Pfeiffer). C. r. 167, 597, 1918.

165. Legroux, René and Mesnard, Joseph, Les vitamines pour les cultures des bactéries. C. r. 170, 901, 1920.
165a. Thjötta, Th. and O. T. Avery, Growth accessory substances in nutrition of bacteria. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 197, 1921; Journ. Exp. Med. 34, 97, 1921.
166. Kligler, I. J., Yeast autolysate as a culture medium for bacteria. Journ. Bact. 4, 183, 1919.
167. Derselbe, Growth accessory substances for pathogenic bacteria in animal tissues. Journ. Exp. Med. 30, 31, 1919.
167a. Mueller, J., Howard., Observations on bacterial metabolism. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 14, 1920.
167b. Derselbe, Growth determining substances in bacteriological culture media. Soc. Exp. Biol. Med. 20 Apr. 1921.
167c. Norris, D., Preparation of a simplified culture medium for field work. Ind. Jour. Med. Res. 7, 704, 1920.
168. Lutz, C., Ann. Mycol. von Sydow. 7, 91, 1909.
169. Currie, James N., The citric acid fermentation of Aspergillus niger. Journ. Biol. Chem. 31, 15, 1917.
170. Willaman, J. J., Journ. Ind. Eng. Chem. 10, 863, 1918. The function of vitamines in the metabolism of Sclerotinia cinerea. Journ. Amer. Chem. Soc. 42, 549, 1920.
170a. Linossier G., C. r. soc. biol. 82, 381, 1919.
170b. Lumière, A., C. r. 171. 271, 1920.
171. Clinton, G. P., Conn. Agr. Exp. Sta. Rep. p. 753, 1909/10.
172. Haberlandt, G., Zur Physiologie der Zellteilung. Sitzungsb. d. Preuss. Akad. d. Wiss. Berlin. 318, 1913.
173. Bottomley, W. B., The bacterial treatment of peat. J. R. Soc. Arts. 72, 372. Some effects of humates on plant growth. Rep. Brit. Ass. Adv. of Sciences. 680, 1912.
174. Derselbe, Some accessory factors in plant growth and nutrition. Proc. R. Soc. 88 B, 237, 1914. The significance of certain food substances for plant growth. Ann. Bot. 28, 531, 1914.
175. Anonymus, Experiments with bacterized peat. Agr. News. 13, 263, 1914.
176. Bottomley, W. B., A bacterial test for plant food accessories (Auximones) Proc. R. Soc. 89 B, 102, 1915.
177. Chittenden, F. I., Report on experiments with bacterized peat or humogen. Journ. Roy. Hort. Soc. 41, 305, 1915.
178. Bottomley, Some effect of organic growth-promoting substances (auximones), on the growth of Lemna minor in mineral culture solution. Proc. R. Soc. 89 B, 481, 1917.
179. Derselbe, Ann. Bot. 34, 1920.
180. Rosenheim, Otto, Accessory factors for plant growth. Biochem. Journ. 11, 7, 1917.
181. Bottomley, Isolation from peat of certain nucleic acid derivatives. Proc. R. Soc. 90 B, 39, 1917.
182. Appleman, C. O., Maryland Agr. Exp. Sta. Bull. 212. 1918. Science N. S. 48, 319, 1918.
183. Bottomley, Effect of nitrogen-fixing organism and nucleic acid derivatives on plant growth. Proc. R. Soc. 91 B, 83, 1919.
184. Jones, D. H., Growth of plants. Abstr. Bact. 1, 43, 1917.
185. Stead, Arthur, Notes on humus, humogen, and its accessory plant food substances. S. Afr. Journ. Sci. 13, 239, 1917.
186. Mockeridge, Florence A., Some effects of organic growth-promoting substances (auximones) on the soil organisms concerned in the nitrogen cycle. Proc. R. Soc. 89 B, 508, 1917.
187. Schreiner, Reed and Skinner, U. S. Dep. Agr. Bureau of Soils. Bull. 47, 1907. Schreiner and Skinner, Ibid. Bull. 87. 1912. Schreiner and Shorey, Ibid. Bull. 74, 1910. Shorey, Bull. 88, 1913.
188. Macalister, The action of Symphytum officinale and allantoin. Brit. Med. Journ. 21, Sept. 1912.

189. Coppin, The effect of purine derivatives and other organic compounds on growth and cell-division in plants. Biochem. Journ. 6, 416, 1912.

190. Mockeridge, Florence Annie, The occurrence and nature of the plant-promoting substances in various manurial imposts. Ibid. 14, 482, 1920.

191. Grafe, Victor, Sterilisieren lebender Pflanzen. Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsm. 6, 139, 1912; 8, 178, 1915.

191a. Parsons, Helen T., The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat. The persistence of the antiscorbutic substance of the rat after long intervals on a scorbutic diet. Journ. Biol. Chem. 44, 587, 1920.

192. Spriggs, E. J., The effect of a meat diet upon the coats of rats with and without the supply of lime. Journ. Physiol. 36, XVII, 1907.

193. Maignon, F., L'influence des saisons sur la toxicité du blanc d'oeuf, chez les rats blancs. C. r. de la ass. franç. avanc. sci. 43, 553; C. r. 166, 1008, 1918; 167, 91, 1918.

194. Derselbe, Toxicité du blanc d'oeuf; l'influence des saisons sur la sensibilité de l'organisme à l'intoxication azotée. C. r. 166, 919, 1918.

195. Davis, W. A., The phosphate depletion of the soils of Bihar: Its effect on the quality and yield of crops and the contingent risks of malnutrition and endemic disease in cattle and man. Agr. J. India (Spec. number Ind. Sci. Congr.) 77, 1917.

195a. Rosenau, M. J., Vitamines in milk. Boston Med. Surg. Journ. 184, 455, 1921.

196. Schottelius, Arch. f. Hyg. 34, 1899; 42, 1902; 47, 1908.

197. Belonowsky, Sur l'alimentation sterilisèe. Zeitschr. f. Bakt. 44, 322, 1907.

198. Bogdanow, E. A., Über das Züchten der Larven der gewöhnlichen Hausfliege (Calliphora vomitoria) in sterilisierten Nährmitteln. Arch. f. ges. Physiol. 113, 97, 1906. Arch. Physiol. Suppl. 173, 1908.

199. Delcourt, A. and Guyénot, E., Bull. Sci. France et Belg. 14, 249, 1911. Guyénot, C. r. soc. biol. 65. Part i. 97, 178, 223, 270, 1914. Part i. 66, 483, 548, 1914. Recherches expérimentales sur la vie aseptique et le développment d'un organisme en fonction du milieu. Thèse Doct. Sci. Paris. 1917.

200. Wollmann, E., Sur la vie sans microbes. Ann. Inst. Past. 25, 79, 1911. La vie aseptique. Bull. Inst. Past. 15 et 30 déc. 1914. Elevage aseptique des larves de la mouche à viande (Calliphora vomitoria) sur milieu stérilisé à haute temperature. C. r. soc. biol. 31. mai 1919. Richet, Ch., L'alimentation avec les aliments stérilisés, remarque à propos de la note de Wollmann. C. r. soc. biol. 7. juin. 1919.

201. Metchnikoff, Mme., Zit. bei Cohendy, Ann. Inst. Past. 27, 106, 1912.

202. Moro, Das Leben ohne Bakterien. Jahrb. f. Kinderh. 62, H. 5, 1905.

203. Cohendy, Experiences sur la vie sans microbes. Ann. Inst. Past. 26, 106, 1912. II. Experiences sur la vie en cultures pures succédant à la vie sans microbes. C. r. 154, 670, 1912.

204. Derselbe, La vie aseptique. C. r. 158, 1283, 1914.

205. Schottelius, Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. IV. Arch. f. Hyg. 79, 1913.

206. Küster, Leben ohne Bakterien. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. 48, 1, 1914.

207. Charrin and Guillemonat, Zit. bei Weill-Mouriquand, Maladies par carence. Baillière, Paris 1919.

208. Kianizin, J., Effect on higher animals of the sterilization of the inhabited medium, the air and the food. Journ. Physiol. 50, 391, 1916.

209. Nuttall und Thierfelder, Zit. bei Küster, Die keimfreie Züchtung von Säugetieren. Abderhaldens H. der biochem. Arbeitsm. 8, 311, 1915.

210. Weill, E. and Mouriquand, G., C. r. soc. biol. 81, 1253, 1918.

211. Schaeffer, G., Conception de la carence dans l'interpretation des resultats obtenus dans les travaux sur l'alimentation artificielle et la vie aseptique. Ibid. 82, 2, 1919.

212. Portier, Paul, Les symbiotes. Masson & Cie. Paris 1918.

213. Bierry, H. and Portier, P., Vitamines et symbiotes. C. r. 166, 963, 1918. Action des symbiotes sur les constituants des graisses. C. r. 166, 1055, 1918. L'importance de la function cetonique dans la nutrition, sa création par les symbiotes. Ibid. 167. 94, 1918; C. r. soc. biol. 82, 127, 1919.
214. Delage, Yves, C. r. 166, 966, 1918.
215. Lumière, Auguste, Le mythe des symbiotes. Masson, Paris 1919.
216. Ranc, A., Bioenergesis et la théorie des symbiotes de Paul Portier. L'ind. chim. 6, 136, 1919.
217. Portier, P. and Randoin, Lucie, La production des vitamines dans les intestins des lapins, récevant une nourriture sterilisée à haute température. C. r. 170, 478, 1920.
218. Lund, Amer. Journ. Physiol. 47, 167, 1918.
219. Calkins, G. W. and Eddy, W. H., The action of pancreatic vitamine upon the metabolic activity of Paramecium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 162, 1917.
220. Flather, Mary Drusilla, Effects of polished and of unpolished rice upon the metabolic activity of Paramecium. Biol. Bull. 36, 54, 1919.
221. Chambers, Mary H., Effect of some food hormones and glandular products on the rate of growth of Paramecium caudatum. Ibid. 36, 82, 1919.
222. Peters, R. A., Nutrition of the protozoa. The growth of Paramecium in sterile culture medium (Prelim. Comm.). Proc. Physiol. Soc. Febr. 21, 1920. Journ. Physiol. 53, CVIII, 1920; 54, L, 1920; The substances needed for the growth of a pure culture of Colpidium colpoda. Journ. Physiol. 55, 1, 1921.
223. Goldfarb, A. J., A study of the influence of lecithin on growth. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 4, 159, 1907.
224. Derselbe, Does lecithin influence growth? Arch. Entw. Mech. 29, 255, 1910.
225. Carrel, A., Technique for cultivating a large quantity of tissue. Journ. Exp. Med. 15, 393, 1912.
226. Derselbe, On the permanent life of tissues outside of the organism. Ibid. 15, 516, 1912.
227. Derselbe, Handb. der biochem. Arbeitsm. 6, 519, 1912.
228. Carrel and Burrows, An addition to the technique of the cultivation of tissues in vitro. Journ. Exp. Med. 14, 244, 1911.
229. Carrel, A., Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue. Ibid. 17, 14, 1913.
230. Walton, A. J., The influence of internal secretion glands on growth. Ibid. 20, 554, 1914.
231. Loeb, Jacques, The simplest constituents required for growth and the completion of the life cycle in an insect. Science 41, 169, 1915.
232. Derselbe, The salts required for the development of insects. Journ. Biol. Chem. 23, 431, 1915.
233. Loeb, Jacques and Northrop J. H., Nutrition and evolution. Journ. Biol. Chem. 27, 309, 1916.
234. Dieselben, The influence of food and temperature upon the duration of life. Ibid. 32, 103, 1917.
235. Northrop, John H., The effect of prolongation of the period of growth on the total duration of life. Ibid. 32, 123, 1917.
236. Derselbe, The rôle of yeast in the nutrition of an insect (Drosophila). Ibid. 30, 181, 1917.
237. Guyénot, Emile, Bull. biol. de France et de la Belg. 51, 14 août et 15 déc. 1917.
238. Baumberger, J. Percy, A nutritional study of insects, with special reference to microorganisms and the substrate. Journ. Exp. Zool. 28, 1, 1919.
239. Morgulis, Sergius, Studies on the nutrition of the fish. Experiments on brook trout. Journ. Biol. Chem. 36, 391, 1918.
240. Almy, L. H., and Robinson, R. K., Toxic action of ingested linseed oil meal on trout. Journ. Biol. Chem. 43, 97, 1920.
241. Emmett, A. D. and Allen, Floyd P., Nutritional studies on the growth of frog larvae (Rana pipiens). Ibid. 38, 325, 1919.



242. Emmett, Allen and Sturtevant, Marguerite, Relation of vitamines and iodine to the size and development of the tadpoles. Proc. Soc. Amer. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 41, LIV, 1920.

243. Harden, Arthur and Zilva, Sylvester, Solomon, Dietetic exporiments with frogs. Biochem. Journ. 14, 263, 1920.

244. Funk, Casimir, Studien über das Wachstum. I. Das Wachstum auf vitaminhaltiger und vitaminfreier Nahrung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 88, 352, 1913.

245. Funk, Casimir und Macallum, A. B., Die chemischen Determinanten des Wachstums. Ibid. 92, 13, 1914.

246. Funk, Casimir, Studies on growth: the influence of diet in grówth, normal and malignant. Lanc. 186, 89, 1914.

247. Drummond, J. C., Observations upon the growth of young chickens under laboratory conditions. Biochem. Journ. 10, 77, 1916.

248. Funk, Casimir, Journ. Biol. Chem. 27, 1, 1916 (Fußnote S. 4).

249. Buckner, G. D., Nollau, E. H. and Kastle, J. H., Feeding of young chicks on grain mixture of high and low lysine content. Amer. Journ. Physiol. 39, 162, 1915.

250. Osborne and Mendel, The effect of the amino-acid content of the diet on the growth of chicken. Journ. Biol. Chem. 26, 293, 1916.

251. Dieselben, The growth of chickens in confinement. Ibid. 33, 433, 1918. Journ. Pharmac. 11, 170, 1918.

252. Hart, E. B., Halpin, J. G. and Steenbock, H., Use of synthetic diets in the growth of baby chicks. A study of leg weakness in chickens. Journ. Biol. Chem. 43, 421, 1920.

253. Palmer, Leroy S., The physiological relation of plant carotinoids to the carotinoids of the cow, horse, sheep, goat, pig and hen. Ibid. 27, 27, 1916.

254. Derselbe and Kempster, Harry L., Relation of plant carotinoids to growth, fecundity, and reproduction of fowls. Ibid. 39, 299, 313, 333, 1919.

255. Hart, E. B., Halpin, J. G. and McCollum, E. V., Journ. Biol. Chem. 29, 57, 1917.

256. Hart, Halpin and Steenbock, The behavior of chickens restricted to the wheat and maize kernel. II. Ibid. 31, 415, 1917.

257. Harney, R. N., Egg-producing values of some Texas feeding stuffs. Texas Agr. Exp. Sta. Bull. 220, 11, 1917.

258. Kaupp, B. F., Mineral content of Southern poultry feeds and mineral requirement of growing fowls. Journ. Agr. Res. 14, 125, 1918.

259. McCollum and Davis, Marguerite, The nature of the dietary deficiency in rice. Journ. Biol. Chem. 23, 181, 1915.

260. Houlbert, Vitamines et la croissance. Paris méd. 9, 473, 1919.

260a. Dutcher, R. Adams, The nature and function of the antineuritic vitamine. Proc. Nat. Acad. Sci. 6, 10, 1920; Dutcher and S. D. Wilkins, Science 52, 589, 1920.

261. Hill, L. and Flack, M., Brit. Med. Journ, Sept. 16th, 311, 1911.

262. Ohler, Richard W., Experimental Polyneuritis. — Effects of exclusive diet of wheat flour, in form of ordinary bread, in fowls. Journ. Med. Res. 31, 239, 1914.

263. Weill, E. and Mouriquand, G., Troubles provoqués par une alimentation exclusive. Ann. de méd. et chir. infant. 18. mai 15, 1914.

264. Wellmann, Bass and Eustis, Investigations of Louisiana rice, with reference to the etiology of beriberi. New Orl. Med. Surg. Journ. 65, 191, 1912. Wellmann, South. Med. Journ. 6, 516, 1913.

265. Wellmann, C. and Bass, C. C., Polyneuritis gallinarum caused by different foodstuffs. Amer. Journ. Trop. Dis. and Prev. Med. 1, 129, 1913.

266. Vedder and Clark, A study of polyneuritis gallinarum. A fifth contribution to the etiology of beriberi. Philipp. Journ. Sci. 7 B, 423, 1912.

266a. Kato, G., Nature of paralysis due to polished rice disease in domestic fowls. Jap. Med. World. 10, 955, 975, 1920.

267. Segawa, Ingestion of polished rice by chickens and pigeons. Mitt. med. Ges. Tokio 27, No. 7, 1914; Virch. Arch. 215, 404, 1914.



267a. Weill, E., et G. Mouriquand, C. r. soc. biol. 81, 482, 1918.
268. Tasawa, Experimentelle Polyneuritis, besonders bei Vögeln, im Vergleich zur Beriberi des Menschen. Zeitschr. f. exp. Path. Ther. 17, 27, 1915.
269. Pol, Hulshoff, Geneesk. Tijdschr. voor Ned. Indie. 52, 11, 245, 1912.
270. Williams, R. R. and Johnston, J. A., Miscellaneous notes and comments on beriberi. Philipp. Journ. Sci. 10 B, 337, 1915.
271. Voegtlin, Carl and Myers, C. N., Distribution of the antineuritic vitamine in the wheat and corn kernel. A contribution to the biology of the antineuritic vitamine. Amer. Journ. Physiol. 48, 504, 1919.
272. Dieselben. Growth-promoting properties of foods derived from corn and wheat. U. S. Public Health Serv. Repr. 471, 23, 1918.
273. Funk, Casimir, Is polished rice plus vitamine a complete food? Journ. Physiol. 48, 228, 1914.
274. Stepp, Wilhelm, Zur Frage der synthetischen Fähigkeiten des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biol. 66, 300, 1916.
275. Funk, Casimir, Studien über Beriberi. XI. Die Rolle der Vitamine beim Kohlenhydratstoffwechsel. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 89, 378, 1914.
276. Dutcher, R. Adams, Vitamine studies. IV. Antineuritic properties of certain physiological stimulants. Prelim. Paper. Journ. Biol. Chem. 39, 63, 1919.
277. Cooper, E. A. and Funk, Casimir, Experiments on causation of beriberi. Lanc. Nov. 4th. p. 1266, 1911.
278. Theiler, A., Green, H. H. and Viljoen, P. R., Contribution to the study of deficiency diseases, with special reference to the lamziekte problem in South Africa. 3rd and 4th. Director Veter. Res. Rep. Dep. Agr. Union S.-Africa 9, 1915.
279. Lumière, A., Bull. de l'acad. de méd. 83, 96, 1920.
280. Merklen, P., Modification of diet saves ducklings from epidemic disease. Bull. de la soc. de péd. 16. April 1914.
281. Külz, L., Über Beriberi der Enten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16, 163, 1912.
282. Fujitani, J., Beiträge zur ätiologischen Kenntnis der bei Reisfütterung auftretenden Krankheit der Vögel. Mitt. Berib. Stud. Komm. Tokio. 306, 1911.
283. Toyama, C., Über eine kakkeähnliche Krankheit der Vögel. Ibid. 274, 1911.
284. Fink, G. L., Beriberi und weißer Reis, ein Versuch mit Papageien. Journ. Trop. Med. Hyg. 15. VIII. 1910; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 15, 270, 1911.
284a. Jansen, B. C. P., Vitamine content of rice bran. Medel. v. d. Burg. Dienst. Neth. Indie. No. 1, 23, 1920.
285. Kimura, Onari, Degeneration and regeneration in peripheral nerves. Mitt. Path. Inst. Univers. Sendai. Japan. March. 24th. 1919.
286. Schnyder, K., Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei experimenteller Beriberi (Reispolyneuritis). Arch. für Verdauungskrankh. 20, 147, 1914.
287. Weill und Mouriquand, Neurologie expérimentale. Les paralysies par carence. Soc. de neurol. Mai 1917.
288. Kato, G. and Shizume, S., Physiologic and pathologic examination of nerves and muscles of domestic fowl suffering from so-called „polished rice disease". Japan Med. World. Nov. 23, No. 310, 1919.
289. Paguchi, K., Ibid. Dec. 14th., No. 313, 1919.
290. McCarrison, R., Genesis of edema in beriberi. Proc. R. Soc. 91 B, 103, 1920. Pathogenesis of deficiency diseases. II. Effects of deprivation of „B" accessory food factor. Ind. Journ. Med. Res. 6, 550, 1919.
291. Funk, Casimir and Douglas, Mackenzie, Studies on beriberi. VIII. The relationship of beriberi to glands of internal secretion. Journ. Physiol. 47, 475, 1914.
292. Williams, R. R. and Crowell, B. C., Thymus gland in beriberi. Philipp. Journ. Sci. 10 B, 121, 1915.
293. McCarrison, R., Involution of thymus in birds. Ind. Journ. Med. Res. 6, 557, 1919.

294. Douglas, Mackenzie, The histology of the thyroid in animals fed on various diets. Journ. Path. Bact. 19, 341, 1915.

295. McCarrison, R., Pathogenesis of deficiency diseases. X. Effect of some food deficiencies and excesses in thyroid gland. Ind. Journ. Med. Res. 7, 633, 1920.

296. Derselbe, Ibid. 6, 275, 1919.

297. Derselbe, Ibid. 2, 369, 1914.

298. Derselbe, Pathogenesis of deficiency diseases. V. Histopathology. Ibid. 7, 269, 1919.

299. Derselbe, The influence of deficiency of accessory food factors on the intestine. Brit. Med. Journ. July 12th., 1919.

300. Derselbe, The pathogenesis of deficiency diseases. III. The influence of dietaries deficient in accessory food factors on the intestine. Ind. Journ. Med. Res. 7, 167, 1919.

301. Funk, Casimir, The effect of a diet of polished rice on the nitrogen and phosphorus of the brain. Journ. Physiol. 44, 51,.1912.

302. Wieland, Hermann, Analytische Untersuchungen über den P-Gehalt der ernährungskranken Tiere. Arch. exp. Path. Pharm. 69, 293, 1912.

303. Koch, Mathilde and Voegtlin, Carl, Chemical changes in the central nervous system as a result of restricted vegetable diet. U. S. Publ. Health. Serv. Hyg. Lab. Bull. 103, 1916.

304. Funk, Casimir and v. Schönborn, The influence of vitamine-free diet on the carbohydrate metabolism. Journ. Physiol. 48, 328, 1914.

305. Fuji, S., Diastase in blood of chickens fed on polished rice. Jikwa Zasshi. No. 203, 36, 1917.

305a. Findlay, George Marshall, Glyoxylase in avian beriberi. Biochem. Journ. 15, 104, 1921.

306. Funk, Casimir, Über die physiologische Bedeutung gewisser bisher unbekannter Nahrungsbestandteile, der Vitamine. Ergeb. d. Physiol. 13, 125, 1913.

307. Benedict, Stanley R., Uric acid in its relation to metabolism. Journ. Lab. and Clin. Med. 2, No. 1, 1916.

308. Hunter, Andrew and Ward, F. W., Purine metabolism in various representative mammals. Trans. R. Soc. Canada. 13. Section IV., 7, 1919.

309. McCollum, E. V., Simmonds, N. and Pitz. W., The effects of feeding the proteins of the wheat kernel at different planes of intake. Journ. Biol. Chem. 28, 211, 1916.

309a. Hartwell, Gladys Annie, The effect of diet on manmary secretion. Biochem. Journ. 15, 140, 1921.

309b. Sherman, H. C., M. E. Rouse, Bernice Allen and Ella Words, Growth and reproduction upon simplified food supply. Journ. Biol. Chem. 46, 503, 1921.

309c. Reynolds, Edward and Donald Macomber, Defective diet as a cause of sterility-a study based on feeding experiments with rats. J. A. M. A. 77, 169, 1921.

310. Jackson, C. M., Biol. Bull. 23, 171, 1917.

311. Macallum, Archibald Bruce, The relation of vitamines to the growth of young animals. Trans. R. Can. Inst. p. 175, 1919.

312. Ferry, Edna L., Nutrition experiments with rats. A description of methods and technic. Journ. Labor. Clin. Med. 5, 735, 1920.

313. Drummond, J. C., The growth of rats upon artificial diet containing lactose. Biochem. Journ. 10, 89, 1916.

314. Osborne and Mendel, Journ. Biol. Chem. 34, 309, 1918.

315. McCollum and Simmonds, A study of the dietary essential water-soluble B, in relation to its solubility and stability towards reagents. Ibid. 33, 55, 1918.

316. Osborne and Mendel, Ibid. 18, 95, 1914. The suppression of growth and the process of growth. Ibid. 23, 439, 1915.

317. Jackson, C. M. and Stewart, C. A., The effects of underfeeding and refeeding upon the growth of various systems and organs of the body. Minn. Med. Nov. 1918; Journ. of Zoöl. 30, 97, 1920.

318. Brüning, H., Experimentelle Studien über die Entwicklung neugeborener Tiere bei längerdauernder Trennung von der säugenden Mutter und nachheriger verschiedenartiger künstlicher Ernährung. Jahrb. f. Kinderh. 80, 65, 1914.
319. Aron, Hans, Untersuchungen über die Beeinflussung des Wachstums durch Ernährung. Berl. klin. Wochenschr. 51, 972, 1914.
320. Slonacker, J. R., Leland Stanford Jun. Univers. Public. 1912.
321. Osborne and Mendel, The choice between adequate and inadequate diets, as made by rats. Journ. Biol. Chem. 35, 19, 1918.
322. Sure, Barnett, The nutritive value of lactalbumin: cystine and tyrosine as growth-limiting factors in that protein. Ibid. 43, 457, 1920.
323. Suzuki Umetaro, Yuzuru Okuda, Yoshihiko Matsuyama, Tamao Okimoto, Kei Katakura and Motoe Iwata, Nutritive value of various proteins and fats. Journ. Tokio. Chem. Soc. 41, 381, 1920.
324. Funk, Casimir, The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which occasions polyneuritis in birds. Journ. Physiol. 45, 75, 1912.
325. Derselbe, The study of certain dietary conditions bearing on the problem of growth in rats. Journ. Biol. Chem. 27, 1, 1916.
326. Osborne and Mendel, Milk as a source of water-soluble vitamine. Ibid. 34, 537, 1918; II. 41, 515, 1920.
327. Stepp, W., Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. Über die Hitzezerstörbarkeit lebenswichtiger Lipoide der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 59, 336, 1912.
328. Lander, Percy E., On the cholesterol content of the tissues of growing rats when under various diets. Biochem. Journ. 9, 78, 1915.
329. Aron, H., Die Bedeutung von Extraktstoffen für die Ernährung. Monatsh. f. Kinderheilk. 13, 359, 1915.
330. Funk, Casimir and Macallum, A. B., jr., Studies on growth. III. The comparative value of lard and butter fat in growth. Journ. Biol. Chem. 27, 51, 1916.
331. Funk, Casimir and Dubin, Harry E., The vitamine requirements of the rat on diets rich in protein, carbohydrate, and fat respectively. Science 52, 447, 1920.
332. Desgrez, A. and Bierry, H., L'equilibre d'azote et l'absence des vitamines. C. r. 170, 1209, 1920.
333. Report of Medical Research Committee on the present state of knowledge concerning accessory food factors (vitamines). No. 38, 1919.
334. Voegtlin, Carl and Lake, G. C., Experimental mammalian polyneuritis, produced by a deficient diet. Amer. Journ. Physiol. 48, 558, 1919.
335. Osborne, T. B., The water-soluble vitamine. New York. State Med. Journ. 20, 217, 1920.
336. Osborne and Mendel, The rôle of vitamines in the diet. Journ. Biol. Chem. 31, 149, 1917.
337. Drummond, J. C., A study of the water-soluble accessory growth-promoting substance. II. Its influence upon the nutrition and nitrogen metabolism of the rat. Biochem. Journ. 12, 25, 1918.
338. Osborne and Mendel, The nutritive value of yeast protein. Journ. Biol. Chem. 38, 223, 1919.
339. Emmett, A. D. and Allen, F. P., Pathogenesis due to vitamine deficiency in the rat. Proc. Soc. Amer. Biol. Chem. XIV.; Journ. Biol. Chem. 41, LIII., 1920.
340. Aron, Hans, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 23, 546, 1918.
340a. Morgulis Sergius and W. J. Gies, Calcium content in bones and teeth from normal and thymectomized albino rats. Journ. Exp. Med. 20, 499, 1914.
340b. Brüning, H., Untersuchungen über das Wachstum von Tieren jenseits der Säuglingsperiode bei verschiedenartiger künstlicher Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. 79, 305, 1914.
341. Macallum, Archibald Bruce, The relation of vitamines to animal growth. Amer. Med. 11, 782, 1916.
341a. Hopkins, F. G., Note on vitamine content of milk. Bioch. Journ. 14, 721, 1920.



342. Freise, E., Nahrungsbestandteile, die das Wachstum erregen. Jahrb. f. Kinderheilk. 91, 79, 1920.

343. Robertson, T., Brailsford, The normal growth of the white mouse. Journ. Biol. Chem. 24, 363, 1916.

344. Thompson, Helen B. and Mendel, L. B., Alternating growth and suppression of growth in the albino mouse, with special reference to the economy of food consumption. Amer. Journ. Physiol. 45, 431, 1918.

345. Mendel and Judson, S. E., Some interrelations between diet, growth and chemical composition of the body. Proc. Nat. Acad. Sci. 2, 692, 1916.

346. Schmidt, M. B., Eisenstoffwechsel und Blutbildung. Mitt. d. Physik. Med. Ges. Würzburg. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 40, 205, 1914. Verh. d. deutsch. path. Ges. 17. Tagung, 156, 1914.

347. Morpurgo, B. and Satta, G., Sugli scambi di sostanze nutrienti fra topi in parabiosi. Arch. di fisiol. 11, 360, 1914.

348. Stepp, W., Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. Zeitschr. f. Biol. 62, 405, 1913.

349. Röhl, W., Experimentelle Untersuchungen über den Aufbau von Lipoiden im Tierkörper. Verh. des 29. deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912.

350. Stepp, W., Über lipoidfreie Ernährung und ihre Beziehungen zur Beriberi und Skorbut. Deutsch. med. Wochenschr. 40, 892, 1914.

351. Derselbe, Lipoid-Hunger und Beriberi. Zeitschr. f. Biol. 66, 339, 1916.

352. Derselbe, Die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. Ibid. 66, 365, 1916.

353. Dezani, Serafino, Untersuchungen über die Genese des Cholesterins. Arch. farm. 17, 4, 1914.

354. Derselbe, Ricerche sulla nutritione alipoidea. Biochimica. 4, 475, 1914.

355. Röhmann, F., Über die Ernährung von Mäusen mit einer aus einfachen Nahrungsstoffen zusammengesetzter Nahrung. Biochem. Zeitschr. 64, 30, 1914.

356. Wheeler, Ruth, Feeding experiments with mice. Journ. Exp. Zoöl. 15, 209, 1913.

356a. Mattill, H. A., The nutritive properties of milk with special reference to growth and reproduction in the white mouse. Soc. Exp. Biol. Med. April 20th, 1921.

357. MacArthur, C. G. and Luckett, C. L., Lipins in nutrition. Journ. Biol. Chem. 20, 161, 1915.

358. Mitchell, H. H. and Nelson, R. A., The preparation of protein-free milk. Journ. Biol. Chem. 23, 459, 1915.

358a. Hume, E. M., Comparison of the growth-promoting properties for gumea-pig of certain diets consisting of natural foodstuffs. Biochem. Journ. 15, 30, 1921.

359. Holst, Axel und Frölich, Th., Über experimentellen Skorbut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72, 1, 1912.

360. Smith, Theobald, Bacilli in swine disease. Bur. of Anim. Ind. Wash. 172, 1895/96.

361. Jackson and Moore, Journ. Inf. Dis. 19, 510, 1916.

362. Jackson and Moody, Ibid. 19, 511, 1916.

363. Moore, J. J. and Jackson, L., Experimental scurvy produced in guinea pigs by milk and milk products. Journ. Amer. Med. Assoc. 67, 1931, 1916.

364. Givens, Maurice H. and Hoffmann, George L., Preliminary observations on the relation of bacteria to experimental scurvy in guinea pigs. Proc. Soc. Amer. Biol. Chem. XIV; Journ. Biol. Chem. 41, XXXIII., 1920.

364a. Abels, H., Rôle of infections in scurvy. Wien. klin. Wochenschr. 33, 899, 1920.

365. Pitz, W., Studies on experimental scurvy. Journ. Biol. Chem. 33, 471, 1918; 36, 439, 1918.

366. Torrey, J. C. and Hess, A. F., The relation of the intestinal flora to the scurvy of guinea pigs and of infants. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 15, 74, 1918.

367. Harden and Zilva, Note on the etiology of scurvy in guinea pigs. Biochem. Journ. 12, 270, 1918.

368. Funk, Casimir, Nature of the disease due to the exclusive diet of oats in guinea pigs and rabbits. Journ. Biol. Chem. 25, 409, 1916.

369. Heim, P., Die Bedeutung der Extraktstoffe für die Ernährung. Monatsh. f. Kinderheilk. 18, 367, 1914/16; 13, 477, 1916.

370. Rondoni, Pietro and Montagnani, Mario, Lesioni istologiche nel maidismo, nel digiuno e nello scorbuto sperimentale. Speriment. 69, 659, 1915.

371. Ingier, A., Über experimentell hervorgerufenen Morbus Barlow an Föten und Neugeborenen. Nord. Med. Ark. 48, 1, 1915, Abt. II; Journ. Exp. Med. 21, 525, 1915.

372. McCollum, Simmonds and Pitz, The nature of dietary deficiencies of the oat kernel. Journ. Biol. Chem, 29, 341, 1917.

373. Chick, Harriette and Hume E., Margaret, Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. 10, 152, 1917.

374. Cohen, Barnett and Mendel, L. B., Experimental scurvy of the guinea pig in relation to the diet. Journ. Biol. Chem. 35, 425, 1918.

375. Hess, A. F. and Unger, L. J., Experiments on scurvy of guinea pig. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 15, 82, 1918; Journ. Biol. Chem. 35, 479, 1918.

375a. Segawa, M., Experimental infantile scurvy. Tokyo Igakukai Zasshi 22, 1, 1918.

376. Chick, Harriette und Mitarbeiter, Zit. nach Med. Res. Comm. Rep. No. 38, p. 48, 1919.

377. Hess, A. F., The antiscorbutic vitamine. New York State Journ. of Med. 20, 209, 1920.

378. Hess and Unger, Scorbutic beading of ribs. Amer. Journ. Dis. Childr. 19, 331, 1920. Brit. Med. Ass. Meeting. June 29. Cambridge. Brit. Med. Journ. July 31, 154, 1920.

379. Rondoni, P., Pathogenesis of deficiency diseases and pellagra. Brit. Med. Journ. I, 542, 1919.

380. McCarrison, R., Influence of scorbutic diet on suprarenals. Ind. Journ. Med. Res. 7, 188, 1919. Brit. Med. Journ. Aug. 16th., 200, 1919.

381. La Mer, V. K. and H. L. Campbell, Changes in organ weight, produced by diet deficient in antiscorbutic vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 32, 1920.

382. McCarrison, R., Pathogenesis of deficiency diseases. VI. Influence of scorbutic diet on bladder. Ind. Journ. Med. Res. 7, 279, 1919.

383. Baumann, L. and Howard, C. P., The mineral metabolism of experimental scurvy in the guinea pig. Amer. Journ. Med. Sci. 153, 650, 1917.

384. Smith, Millard, L. and Lewis, Howard B., Study of the normal metabolism of the guinea-pig. Journ. Amer. Chem. Soc. 39, 2231, 1917.

385. McClendon, J. F., Cole, W. C. C., Engstrand, O. and Middlekauff, J. E., The effect of malt and malt extracts and the alcaline reserve of the blood. Journ. Biol. Chem. 40, 243, 1919.

386. Lewis, Howard B. and Karr, Walther G., Changes in the urea content of the blood and tissues of guinea pigs maintained on an exclusive oat diet. Journ. Biol. Chem. 28, 17, 1916.

387. Karr, W. G. and Lewis, H. B., The phenol excretion of guinea pigs maintained on an exclusive oat diet. Amer. Journ. Physiol. 44, 586, 1917.

387a. McCollum E. V. and Helen T. Parsons, The antiscorbutic requirement of the prairie dog. Journ. Biol. Chem. 44, 603, 1920.

388. Morgen, A. und Beger, C., Über den schädlichen, auf eine Säurevergiftung zurückführenden Einfluß einer ausschliesslichen Ernährung. H. 94, 324, 1915.

389. Kurijama, S., Journ. Biol. Chem. 33, 215, 1918.

390. McClendon, J. F., Meysenbug, L. v., Engstrand, O. J. and King, Francis, Effect of diet on the alcaline reserve of the blood. Ibid. 38, 539, 1919.

391. Nelsen, V. E. and Lamb, A. R., The effect of vitamine deficiency in various species of animals. I. The production of xerophthalmia in the rabbit. Amer. Journ. Physiol. 51, 530, 1920.

392. Weill, E., Mouriquand, G. and Michel, P., Recherches sur les maladies par carence; effets comparés d'alimentation exclusive des chats, avec la viande crue, congelée, salée, bouillie et sterilisée. C. r. soc. biol. 79, 189, 1916.

393. Voegtlin, Carl and Lake, G. C., Experimental mammalian polyneuritis produced by a diet deficient in antineuritic „vitamine". Journ. Pharmac. 11, 167, 1918; Amer. Journ. Physiol. 48, 558, 1919.

393a. Settles, Eugene L., Effect of high fat diet upon the growth of lymphoid tissue. Amer. Rec. 20, 61, 1920.

393b. Mackay, Helen, Marion Macpherson, The effect on kittens of a diet deficient in animal fat. Biochem. Journ. 15, 19, 1921.

393c. Tozer, Frances Mary, The effect of a diet deficient in animal fat on the bone tissue (rib junctions) of kittens. Biochem. Journ. 15, 28, 1921.

394. Bland-Sutton, Zit. nach Cheadle und Poynton. Allbutts System of Medicine. 3, 85.

395. Cahn, A., Die Magenverdauung im Chlorhunger. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 10, 517, 1886.

396. Trappe, K., Über Säurebildung im Magen. Diss. Halle 1892.

397. Rosemann, R., Über den Chlorgehalt des tierischen Körpers. Pflüg. Arch. 135, 177, 1910; 142, 208, 1911.

398. Bönniger, M., Die Substituierung des Chlors durch Brom im Tierkörper. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 4, 414, 1907; 7, 556, 1911; 14, 452, 1913.

399. Pflüger, Zit. nach Hofmeister, Erg. d. Physiol. 16, 540, 1918.

400. Heubner, Wolfgang, Münch. med. Wochenschr. 2543, 1911. Lipschütz, Alexander, Untersuchung über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Arch. f. exp. Path. Pharm. 62, 210, 1910; Arch. f. ges. Physiol. 143, 91, 1911. Durlach, E., Arch. f. exp. Path. Pharm. 71, 210, 1913. Heubner, Über den P-Gehalt tierischer Organe nach verschiedenartiger Fütterung. Ibid. 78, 22, 1915.

401. Schmorl, C., Über die Beeinflussung des Knochenwachstums bei phosphorarmer Ernährung. Ibid. 73, 313, 1913.

402. Masslow, Über die biologische Bedeutung des Phosphors für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. 55. 45. 1913; 56. 174. 1913; 64. 106. 1914.

403. Schaumann, H., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Beih. 6. Juli 1914.

404. Karr, W. G., The influence of water-soluble vitamine on the nutrition of dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 84, 1920; Journ. Biol. Chem. 44, 255, 1920.

404a. Cowgill, George R,, A contribution to the study of the relationship between vitamine B and the food intace in the dog. Soc. Exp. Biol. Med. May 18, 1921.

405. Stilling und v. Mering, Über experimentelles Erzeugen der Osteomalazie. Zeitschr. f. deutsch. med. Wissensch. 803, 1889.

406. Hebrant, G. and Antoine, G., Sur l'osteomalacie du chien. Acad. de méd. Belge. 28, 213, 1914.

407. Guérin, Zit. nach Cautley: Rickets, Diseases of children. Garrod, Batten and Thursfield. S. 107. London 1913.

407a. Roloff, F., Über Osteomalazie und Rachitis. Virch. Arch. 37, 1866; Arch. f. wissensch. Tierheilk. 1, 189, 1875.

407b. Reimers und Boye. Ein Beitrag zur Lehre von der Rachitis. Zeitschr. f. inn. Med. 26, 953, 1903.

408. Bull, Journ. Comp. Path. 31, 1918.

408a. Mellanby, Edward and May Mellanby, The experimental production of thyroid hyperplasia in dogs. Proc. Physiol. Soc.; Journ. Physiol. 55, VII, 1921.

408b. Dieselben, The application of results oftained in experiments on the hyperplasia of dogs' thyroids to the treatment of exophtalmic goiter (Gravés' disease). Ibid. 55, X, 1921.

408c. Henderson, P. S., On the creatin content of muscles in rickets in dogs. Proc. Physiol. Soc. Oct. 19, 1918; Journ. of Physiol. LII.

409. Henriques und Andersen, Über parenterale Ernährung durch intravenöse Injektionen. H. 88, 357, 1913.

410. Fingerling, G., Lanw. Vers. Stat. 86, 75, 1915.

411. Hoare, E. W., System of veterinary medicine. Chicago. 2, 1290, 1915.

412. Jones, F. S. and Arnold, J. F., Staggers in sheep in Patagonia. Journ. Exp. Med. 26, No. 6, Dec. 1917.

413. Reid and Aston, Journ. New. Zealand. Dep. Agr. 15th. Nov., 1910.

414. Ibele, J., Die Kontrolle von „Lecksucht“ und falscher Lecksucht beim Renntier. Mitt. des Vereins zur Förderung der Moorkultur im Deutschen Reiche. 36, 14, 1918.

414a. Derselbe, Über die chemische Zusammensetzung des Heues in bezug zur Lecksucht und Knochenbrüchigkeit des Rindes. Landw. Jahrb. f. Bayern 6, 183, 1916; Melasse, ein Mittel zur Bekämpfung der Lecksucht. Mitt. d. Ver. zur Förd. d. Moorkultur im Deutsch. Reiche 35, 15, 1917.

414b. Christmann, G., Über die Beziehungen zwischen Kalidüngung und Lecksucht der Tiere. Ernähr. d. Pflanzen 13, 81, 1917.

415. Evvard, J. M., Proc. Jowa Acad. Sci. 22, 375, 1915.

416. Hart, E. B., McCollum, E. V. and Fuller, J. G., The rôle of inorganic phosphorus in the nutrition of animals. Amer. Journ. Physiol. 23, 246, 1908.

417. Hart and McCollum, The influence of restricted rations on growth. Proc. Amer. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 17, 11, 1914.

418. McCollum, The value of the proteins of the cereal grains and of milk for growth of the pig, and the influence of the plane of intake on growth. Journ. Biol. Chem 19, 323, 1914.

419. Hart and McCollum, Influence on growth of rations restricted to the corn or wheat grain. Ibid. 19, 373, 1914.

420. Hart and Steenbock, H., Maintenance and production value of some protein mixtures. Ibid. 38, 267, 1919.

421. Dieselben, Maintenance and reproduction with grains and grain products as the sole dietary. Ibid. 39, 209, 1919.

422. Klein, Milchw. Zentralh. 43, 452, 1914; 44, 81, 1915; 44, 97, 1915.

422a. Plimmer, R. H. Aders, Note on „scurvy“ in pigs. Biochem. Journ. 14, 570, 1920.

423. Green, H. H., Dietetic deficiency. S. Afr. Journ. Sci. 12, 289, 1916.

424. Hart, Miller, W. S. and Mc Collum, Further studies on the nutritive deficiencies of wheat and grain mixtures and the pathological conditions produced in swine by their use. Journ. Biol. Chem. 25, 239, 1916.

425. Roberts, G. A., Effect of feeding cottonseed and its products to swine. Journ. Amer. Vet. Med. Ass. 49, 12, 1916.

426. Rommel, G. M. and Vedder, E. B., Beriberi and cottonseed poisoning in pigs. Prelim. Comm. Journ. Agr. Res. 5, 489, 1915.

427. Friedberger, Franz and Froehner, Eugen, Veter. Path. 6th. Ed. Chicago 2, 1908.

428. Hutyra, Francis and Marek, Josef, Pathology and therapeutics of the diseases of domestic animals. Chicago 1, 1916.

429. Scheunert, A., Schattke, A. und Lötsch, E., CaO-, MgO-, P_2O_5-Gehalt von Heu und Hafer, nach deren Verfütterung Pferde an Osteomalazie erkrankten. Biochem. Zeitschr. 36, 240, 1911.

430. Kawakami, Z., Disease similar to beriberi, produced in the horse by food-foundering. Kyoto Igaku Zasshi. 14, 1, 1917.

431. Stewart, A report on the disease affecting cattle in the Moruya District. New. S. Wales Agr. Journ. 1899.

432. Lötsch, E., Über den Stallmangel, eine eigenartige Rindererkrankung im sächsischen Erzgebirge. Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels. Zeitschr. f. Inf. u. Hyg. der Haustiere. 12, 205, 1912.

433. Aston, B. C. and Reakes, C. J., Journ. New-Zealand Dep. Agr. Nov. 1911; Aug. 1912; April 1913; Febr. 1914.

434. Russell, H. L. and Morrison, F. B., Univers. Wisc. Agr. Exp. Sta. Bull. 302, 55, 1919.

435. Fleischmann, Fritz, Veränderungen, welche bei der Dürrheubereitung im Grase vor sich gehen. Landw. Vers. Stat. 76, 237, 1912.

436. Henry, Max, Mortality of cattle in the Bega District of New South Wales. Veter. Journ. 71, No. 476, Febr. 1915.

437. Forbes, E. B., Mineral feeds for farm animals. Annual. Meet. Amer. Feed Manuf. Ass. Chicago. June 17—18, 1920.
438. Place, Diet deficiency and disease in live stock. The Farmers Weekly 5, No. 125, July 1913.
439. Theiler, A., Facts and theories about Stijfziekte and Lamziekte. Agr. Journ. Union of S. Africa 1912.
440. Hedinger, E., Pathological investigation into Lamziekte. Dep. Agr. Un. S. Africa 1915.
441. Viljoen, P. R., Investigation into Lamziekte in cattle. V and VI Dir. Rep. Veter, Res. Un. S. Africa 257, 1918.
442. Spruell, Lamziekte on the Cap Plateau. Agr. Journ. May 1908.
443. Mitchell, D. F., „Lamziekte" II Rep. Dir. Veter. Res. Dep. Agr. Un. S. Africa. 1912.
444. Walker, James, Investigations into the disease Lamziekte in cattle. Ibid.
445. Funk, Casimir, Results of studies in vitamines and deficiency diseases, during the years 1913/15. Biochem. Bull. 4, 304, 1915.
446. Stead, Some clinical reflexions concerning Lamziekte. Agr. Journ. Un. S. Africa 5, 386, 1913; Ibid. 725, 1914; July, 90, 1914.
447. Theiler, A., Green, H. H., Du Toit, P. J., Meier, H. and Viljoen, P. R., The cause and prevention of Lamziekte. Agr. Journ. Un. S. Africa Reprint 13, July 1920; Green H. H., Osteophagia in cattle. Journ. Biol. Chem. 46, XIX, 1921.
448. Shiga, K. und Kusama, Sh., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 15, Beih. 3, 1911.
449. Noë, Bull. soc. path. exotique. p. 315, 1911.
450. McCarrison, Pathogenesis of deficiency diseases. VII. Effects of autoclaved rice dietaries on gastro-intestinal tract of monkeys. Ind. Journ. Med. Res. 7, 283, 1919; VIII, Ibid. 7, 308, 1919; Brit. Med. Journ. I, 249, Febr. 21, 1920.
451. Hart, Carl, Über die experimentelle Erzeugung der Möller-Barlowscher Krankheit und ihre endgültige Identifizierung mit dem klassischen Skorbut. Virch. Arch. 208, 367, 1912.
452. Hart, C. und Lessing, Oscar, Der Skorbut der kleinen Kinder. Ferd. Enke, Stuttgart 1913.
453. Talbot, Todd and Peterson, Boston Med. and Surg. Journ. 169, 232, 1913.
454. Harden and Zilva, Experimental scurvy in monkeys. Journ. Path. Bact. 22, 246, 1919.
455. Dieselben, The antiscorbutic requirements of the monkey. Biochem. Journ. 14, 131, 1920.
456. Zilva, S. S. and Still, G. F., Orbital hemorrhage with proptosis in experimental scurvy. Lanc. I, May 8th., 1008, 1920.
457. Howard, C. P. and Ingvaldsen, F., The mineral metabolism of experimental scurvy of the monkey. Bull. Johns Hopk. Hosp. 28, 222, 1917.
458. Harden and Zilva, Oedema observed in a monkey. Lanc. II, 197, 780, 1919.
459. Hewlett, Tanner, R. and de Korté, Oedema in a monkey. Brit. Med. Journ. II, 201, 1907.
460. Chick, Harriette and Hume, Eleanor, Margaret, The production in monkeys of symptoms closely resembling those of pellagra by prolonged feeding on a diet of low protein content. Biochem. Journ. 14, 135, 1920.
460a. Koch, Mathilde and Carl Voegtlin, Chemical changes in the central nervous system as a result of restricted vegetable diet. U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Labor. Rep. 103, 5, 1916.
461. Hess, Alfred, F., Infantile scurvy. Its influence on growth (length and weight). Amer. Journ. Dis. Childr. 12, 152, 1916.
462. Chick, Harriette and Dalyell, Elsie, J., 88th. Annual Meeting. Brit. Med. Ass. Cambridge. June 30—July 2, 1920. Brit. Med. Journ. July 31, 147, 1920.

Literatur zur Besprechung der Vitamine.

462a. Seidell Atherton, Chemistry of vitamine. Journ. Ind. Eng. Chem. 13, 72, 1921.

463. Funk, Casimir, On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. Journ. Physiol. 43, 395, 1911.

464. Schaumann, H., Zu dem Problem der Beriberiätiologie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16, 825, 1912.

465. Funk, Casimir, Studies on beriberi. VII. Further facts on the chemistry of the vitamine-fraction from yeast and rice-polishings. Journ. Physiol. 46, 173, 1913.

466. Suzuki, Shimamura und Odake, Über Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Biochem. Z. 43, 89, 1912.

467. Suzuki and Matsunaga, On the occurrence of nicotinic acid in rice bran. Biochem. Bull. 2, 228, 1913.

468. Schaumann, H., Über die Darstellung und Wirkungsweise einer in der Reiskleie enthaltenen gegen experimentelle Polyneuritis wirksamen Substanz (vorl. Mitt.). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16, 349, 1912. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 26, 1255, 1912.

469. Wellman, C., A. C. Eustis and L. C. Scott, Rapid cure of polyneuritis gallinarum by intramuscular injections of a substance isolated from rice. Amer. Journ. Trop. Dis. and Prev. Med. 1, 295, 1913.

470. Eustis, A. C., and L. C. Scott, Isolation of vitamine from rice-polishings. Biochem. Bull. 3, 466, 1914.

471. Vedder, E. B., and R. R. Williams, Beriberi-preventing substances or vitamines contained in rice polishings. VI. Philipp. Journ. Sci. 8 (B), 175, 1913.

472. Williams, R. R., and N. B. Saleeby, Experimental treatment of human beriberi with constituents of rice polishings. Ibid. 10 (B), 99, 1915.

473. Williams, R. R., Chemistry of the vitamine. Ibid. 11 (A), 49, 1916.

474. Issoglio, Giovanni, Chemical composition of the by-products of the working up of the rice. Atti acad. sci. Torino. 54, 980, 1919.

475. Kondo, H., and N. Gomi, Efficacious constituents of rice bran. Journ. Pharm. Soc. Japan. No. 391, 1013, 1913.

476. Murai, T., A new method for the extraction of the efficacious constituents of the rice bran. Ibid. No. 386, 1914.

477. Tsuzuki, J., Remedy for beri-beri. Brit. Patent 25323, Nov. 5, 1912.

478. Gams, A., and B. Schreiber, Vitamines. U. S. Patent 1235198, July 31, 1917. Soc. Anon. pour l'Ind. chim. à Bâle. Schweiz. Patent 76494, 1 April 1918.

479. Brill Harvey, C., The antineuritic properties of the infusorial earth extract of the hydrolyzed extract of rice polishings. Philipp. Journ. Sci. 12, 199, 1917.

480. Fraser, H., and A. T. Stanton, The chemistry of rice-polishings. Lancet I, 1021, 1915.

481. Drummond, J. C., and Casimir Funk, Chemical investigation of the phosphotungstic acid precipitate from rice-polishings. Biochem. Journ. 8, 598, 1914.

482. Barger, Simpler natural bases. Longmans, Green & Co. London. 1914.

483. Hofmeister, Franz, und M. Tanaka, zit. nach Hofmeister. Erg. d. Physiol. 16, 510, 1918.

484. Hofmeister, Fr., Zur Kenntnis der alkaloidischen Bestandteile der Reiskleie. Biochem. Z. 103, 218, 1920.

485. Funk, Casimir, Further facts concerning the chemistry of the vitamine-fraction from yeast. Brit. Med. Journ. April 19, 1913.

486. Folin, O., and A. B. Macallum, jr. Journ. Biol. Chem. 11, 265, 1912; 13, 363, 1912.

487. Barsickow, Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentären, multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben. Biochem. Z. 48, 418, 1913.

488. Edie, Evans, Moore, Simpson and Webster, The antineuritic bases of vegetable origin in relationship to beriberi, with a method of isolation of torulin the antineuritic base of yeast. Biochem. Journ. 6, 234, 1912.

489. Funk, Casimir, Fractionation of phosphotungstic acid precipitate with acetone as a useful method for the preparation of the vitamine-fraction from yeast. Biochem. Bull. 5, 1, 1916. U. S. Patent 1162908, Dec. 7, 1915.

490. van Slyke, D. D., Journ. Biol. Chem. 30, 115, 1917.

491. C. F. Böhringer & Söhne, Separating active substances from food and organ extracts. Holl. Patent 2600, Oct. 15, 1918.

492. Cooper, E. A., The curative action of autolyzed yeast against avian polyneuritis. Biochem. Journ. 8, 250, 1914.

493. Funk, Casimir, and H. E. Dubin, A test for antiberiberi vitamine and its practical application. Journ. Biol. Chem. 44, 487, 1920.

494. Drummond, J. C., Observations on the phosphotungstates of certain bases and amino-acids. Biochem. Journ. 12, 5, 1918.

495. Seidell, Atherton, Vitamines and nutritional diseases. A stable form of vitamine, efficient in the prevention and cure of certain nutritional deficiency diseases. Repr. 325. U. S. P. H. S. Rep. Febr. 18, 1916. Seidell, A., Vitamines. U. S. Patent 1173317, Febr. 29, 1916.

496. Williams, R. R., and A. Seidell, The chemical nature of the "vitamines". II. Isomerism in natural antineuritic substances. Journ. Biol. Chem. 26, 431, 1916.

496a. Osborne, T. B. and C. S. Leavenworth, Effect of alcali on efficiency of water-soluble vitamine B. Journ. Biol. Chem. 45, 423, 1921.

496b. Rhodehamel H. W. und E. H. Stuart, Atropine sulfate from Datura strammonium. Journ. Ind. Eng. Chem. 13, 48, 1921.

496c. Seidell Atherton, A stable silver vitamine compound obtained from brewers yeast. Publ. Health Rep. 36, 665, 1921.

497. Voegtlin, C., and G. F. White, Can adenine acquire antineuritic properties? Journ. Pharmacol. 9, 155, 1916.

498. Drummond, J. C., A study of water-soluble accessory growth promoting substance in yeast. I. Biochem. Journ. 11, 255, 1917.

499. Abderhalden, E., und H. Schaumann, Beitrag zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Archiv f. Physiol. (Pfl. Arch.) 172, 1, 1918.

500. Abderhalden, E., Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Ibid. 178, 260, 1920.

501. Sugiura, Kanematsu, A preliminary report on the preparation of antipolyneuritic substance from carrots and yeast. Journ. Biol. Chem. 36, 191, 1918.

502. Osborne, T. B., and A. J. Wakeman, Extraction and concentration of the water-soluble vitamine from brewers yeast. Ibid. 40, 383, 1919.

503. Myers, C. N., and C. Voegtlin; The chemical isolation of vitamine. Ibid. 42, 199. 1920.

504. Hulshoff, Pol. D. J., X-acid as a remedy in polyneuritis and beriberi. Journ. Physiol. 51, 432, 1917. Ned. Tijdskr. v. Gen. 11, 806, 1917.

505. Voegtlin, C., and Towles, The treatment of experimental beriberi with extracts of spinal cord. Journ. Pharmacol. 5, 67, 1913.

506. Sullivan, M. X., and C. Voegtlin, Distribution in foods of the so-called vitamines and their isolation. Proc. Soc. Biol. Chem. Dec. 27, 1915. Journ. Biol. Chem. 24, XVI, 1916.

507. Steenbock, H., Antineuritic substance from egg yolk. Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. Journ. Biol. Chem. 29, XXVII, 1917. Journ. Biol. Chem. 29, 495, 1917.

508. Williams, R. R., The chemical nature of the "vitamines". I. Antineuritic properties of the hydroxypyrimidines. Journ. Biol. Chem. 25, 437, 1916.

509. Derselbe, Structure of antineuritic hydroxy-pyridines. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 25, 1916.

510. Harden, A., and S. S. Zilva, Alleged antineuritic properties of o-hydroxypyridines and adenine. Biochem. Journ. 11, 172, 1917.

511. Dutcher, R. A., G. E. Holm and H. Bierman, Further observations on the antineuritic substances. Science 52, 589, 1920.

512. Funk, Casimir, The influence of radium emanation on the activity of vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 9, 1916.

513. Zilva, Solomon Sylvester. The action of ultra-violet rays on the accessory food factors. Biochem. Journ. 13, 164, 1919.

514. Sugiura, Kanematsu, and Stanley R. Benedict, The action of radium emanation on the vitamines of yeast. Journ. Biol. Chem. 39, 421, 1919.

515. Weill, E., et G. Mouriquand, Action des rayons X sur grains d'orge et carence. Soc. Biol. 9 Oct. 1918.

516. Voegtlin, C., and C. N. Myers, Phosphorus as an indicator of the vitamine content of corn and wheat products. U. S. Publ. Health Serv. Repr. No. 471, 49, 1918.

517. Green, Henry H., The vitamine content of maize and maize-milling products, and the ambiguity of its correlation with the phosphoric acid content. S. Afr. Journ. Sci. 14, 519, 1918.

518. Ottow, W. M., Examination, preservation and treatment of the silver skin of rice. Gen. Tijdskr. v. Gen. Indie. 55, 75, 1915.

519. Funk, Casimir, An attempt to estimate the vitamine-fraction in milk. Biochem. Journ. 7, 211, 1913.

520. Brill, Harvey C., and Cecilio Alincastre, The possible maximum vitamine content of some Philippine vegetables. Philipp. Journ. Sci. 12 A, 127, 1917.

521. Seidell, A., The vitamine content of brewers yeast. Journ. Biol. Chem. 29, 145, 1917.

522. Eddy, W. H., Further observations on pancreatic vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 164, 1917.

523. Funk, Casimir, and A. B. Macallum jr., On the chemical nature of substances from alcoholic extract of various foodstuffs which give a color reaction with phosphotungstic and phosphomolybdic acids. Biochem. Journ. 7, 356, 1913.

524. Lewis, Howard B., and Ben H. Nicolet, The reaction of some purine, pyrimidine and hydantoin derivatives with the uric acid and phenol reagents of Folin and Denis. Journ. Biol. Chem. 16, 369, 1913.

525. Funk, Casimir, The influence of the milling of maize on the chemical composition and the nutritive value of maize-meal. Journ. Physiol. 47, 389, 1913.

526. Green, Henry H., Experimental expression of the relationship between the content of the foodstuff in antineuritic hormone and the period of healthy survival of animals upon it. S. Afr. Journ. Sci. 14, 483, 1918.

527. Eddy and H. C. Stevenson, Further studies in the measurement of the vitamine content. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 52, 122, 218, 1920. Journ. Biol. Chem. 43, 295, 1920.

528. Williams, R. J., A quantitative method for determination of vitamine. Journ. Biol. Chem. 42, 259, 1920.

528a. Berman L., A rapid method for the determination of water-soluble vitamin B. J. A. M. A. 76, 307, 1921.

529. Souza, Geraldo de Paula, and E. V. McCollum, A study of the factors which interfere with the use of yeast as test organism for the antineuritic substance. Journ. Biol. Chem. 44, 113, 1920.

530. Funk, Casimir, and A. B. Macallum, jr., The action of yeast fractions on the growth of rats. Journ. Biol. Chem. 27, 63, 1916.

531. Emmett, A. D., and Mabel, Stockholm, Water-soluble vitamine. II. The relation of the antineuritic and water-soluble B-vitamines to the yeast growth-promoting stimulus. Ibid. 43, 287, 1920.

531a. Funk C. und H. E. Dubin, Vitamine requirements of certain yeasts and bacteria. Journ. Biol. chem. 48, 431, 1921.

531b. Rivers, T. M. and A. K. Poole, Growth requirement of influenza bacilli. Johns Hopk. Hosp. Bull. 32, 202, 1921.

531c. Goy Pierre, Accessory factors to the growth of lower plant forms. C. r. 172, 242, 1921.

532. Eijkman, C., Über die Natur und Wirkungsweise der gegen die experimentelle Beriberi wirksamen Substanzen. Arch. f. Schiff- u. Tropenhyg. 17, 328, 1913.
533. Funk, Casimir, Fortschritte der experimentellen Beriberiforschung in den Jahren 1911—1913. Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1913.
534. Derselbe, Further experimental studies on beri-beri. The action of certain purine- and pyrimidine-derivatives. Journ. Physiol. 45, 489, 1913.
535. Cooper, E. A., The preparation from animal tissues of a substance which cures polyneuritis in birds induced by diets of polished rice. Biochem. Journ. 7, 268, 1913.
536. Derselbe, On the protective and curative properties of certain foodstuffs against polyneuritis induced in birds by a diet of polished rice. Part. I. Journ. of Hyg. 12, 436, 1913.
537. Abderhalden, E., und G. Ewald, Gibt es lebenswichtige unbekannte Nahrungsstoffe? Z. f. ges. exp. Med. 5, 1, 1916.
537a. Seaman, Emily C., The influence of an alcoholic extract of the thyroid gland upon polyneuritic pigeons. Amer. Journ. Physiol. 53, 101, 1920.
538. Ramoino, P. Incomplete diets. Researches on gaseous exchange on subjects receiving a rice diet. Arch. ital. biol. 65, 1, 1916.
539. Jansen, B. C. P., und R. M. M. Mangkoewinoto, Medel. v. d. Burg. Gen. Dienst. Ned. Indie. No. 1, 51, 1920.
539a. Freudenberg und György, Biologic effect of vitamines. Münch. med. Wochenschr. 67, 1061, 1920.
539b. György, P., Jahrb. f. Kinderh. 94, 55, 1921.
540. Massalongo, R., Acute polyneuritie, a form of beriberi. Contribution to a theory of vegetable hormones. Riv. med. 32, 1316, 1916.
541. Lumière, A., Bull. de l'acad. de méd. 83, 310, 1920. Presse méd. 28, 29, 1920. Paris méd. 10, 474, 1920.
542. Dutcher, R., Adams, Vitamine studies I. Observations on the catalase activity of tissues in avian polyneuritis. Journ. Biol. Chem. 36, 63, 1918.
543. Dutcher and Collatz, II. Ibid. 36, 547, 1918.
544. Burge, W. E., and A. J. Neill, Effect of starvation on the catalase content of the tissues. Amer. Journ. Physiol. 43, 58, 1917.
545. Jansen, B. C. P., Is vitamine identical with secretin? Gen. Tijdskr. v. Ned. Indie. 58, 191, 1918.
546. Voegtlin, C., and C. N. Myers, Comparison of influence of secretin and antineuritic vitamine on pancreatic secretion and bile flow. Journ. Pharmacol. 13, 301, 1919.
546a. Cowgill, G. R., Studies on the physiology of vitamins; is water soluble vitamin identical with secretin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 148, 1921; Does vitamin B stimulate glands in a manner similar to the alcaloid pilocarpine. Ibid. 18, 290, 1921.
546b. Anrep, G. V. and J. C. Drummond, Note on supposed identity of vitamin B and secretin. Journ. Physiol. 54, 349, 1921.
547. Bickel, A., Ein neues Pflanzensekretin. Berl. klin. Wochenschr. 54, 74, 552, 1917. Eisenhardt W. Ibid. 54, 553, 1917. Djenab K. Ibid. 54, 624, 1917.
548. van Eweyk, Die Wirkung des Spinatextraktes auf die innere Pankreassekretion. Virch. Arch. 227, 113, 1920.
548a. Togawa, J., Biochem. Zeitschr. 109, 43, 1920.
548b. Vezàr, F. und J. Bögel, Ibid. 108, 185, 1920.
549. Boruttau, H., Das Verhalten der Ergänzungsstoffe II. Spezifische antidiabetische Substanzen. Biochem. Z. 88, 420, 1918.
550. Uhlmann, F., Beitrag zu der Pharmakologie der Vitamine. Z. f. Biol. 68, 419, 1918; 68, 457, 1918.
551. Braddon, L., and E. A. Cooper, Journ. Hyg. 14, 331, 1914.
552. Muckenfuss, A. M., The presence of food accessories in urine, bile and saliva. Journ. Amer. Chem. Soc. 40, 1606, 1918. The excretion of vitamines. Arch. of Pediatr. 36. 80, 1919.
553. Gaglio, G., Vitamine in urina. Policlinico. 26, 1381, 1919.

553a. Curatolo, Francesco, Sulla sostanza dell' urina. che spiegano azioni di vitamine. Policlin. Sez. med. 27, 439, 1920.
554. Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The rôle of vitamines in the diet. Journ. Biol. Chem. 31, 149, 1917.
555. Maurer, Polyneuritis der Hühner und Beriberi; eine chronische Oxalsäurevergiftung. Münch. med. Wochenschr. 54, 731, 1907.
556. Chamberlain, Bloombergh and Kilbourne, A study of the influence of the rice diet and of inanition on the production of multiple neuritis of fowls and the bearing there of to the etiology of beri-beri. Philipp. Journ. Sci. 6 (B), 177, 1911.
557. Eijkman, C., and C. J. C. van Hoogenhuyze, Influence of feeding and of starvation on the development of polyneuritis gallinarum. Proc. Acad. Wetterschap. 18, 1467, 1916. Virch. Arch. 222, 301, 1916.
558. Walshe, F. M. R, The deficiency theory of the origin of beriberi in the light of clinical and experimental observations on the disease, with an account of a series of 40 cases Quart. Journ. Med. 11, 320, 1918.
558a. Lumière, A., Bull. de l'acad de méd. 84, 274, 1920.
559. Funk, Casimir, Studies on beri-beri. The probable rôle of vitamines in the process of digestion and utilization of food. Proc. Physiol. Soc. Dec. 13, 1913. Journ. Physiol. Vol. 47.
560. Derselbe, Studien über Beriberi. XI. Die Rolle der Vitamine beim Kohlenhydratstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. 89, 378, 1914.
561. Braddon, L., and E. A. Cooper, The influence of the total fuel-value of a dietary upon the quantity of vitamine required to prevent beriberi. Brit. Med. Journ. June 20, 1914. Journ. Hyg. 14, 331, 1914.
562. Weill, E., et G. Mouriquand, Les maladies par carence (carence expérimentale, carence clinique). Rev. de méd. No. 1 et 2, 1916.
563. Vedder, E. B., Is the neuritis preventing vitamine concerned in the carbohydrate metabolism. Journ. Hyg. 17, 1, 1918.
564. Maignon, F., Études comparées sur l'influence des hydrates de carbone et des graisses sur le pouvoir nutritif des albumines alimentaires. Comp. rend. 167, 172, 1919.
565. Bierry, H., et P. Portier, Comp. rend. soc. biol. 81, 574, 1918.
566. Bierry, H., Comp. rend. 169, 197, 1919.
567. Johns, Carl O., and A. J. Finks, Studies in nutrition. IV. The nutritive value of peanut flour as a supplement to wheat flour. Journ. Biol. Chem. 42, 569, 1920.
568. Funk, Casimir, Action of substances, influencing the carbohydrate metabolism, in experimental beriberi. Journ. Physiol. 53, 247, 1919.
569. Elias, H., und L. Kolb, Die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. II. Hungerdiabetes. Biochem. Z. 52, 330.
569a. Vincent Swale and M. S. Hollenberg, Changes in the adrenal bodies and the thyroid resulting from inanition. Proc. Physiol. Soc. Journ. Physiol. 54, LXIX, 1921.
570. Osborne and Mendel, The influence of cod liver oil and some other fats in growth. Journ. Biol. Chem. 17, 401, 1914.
571. Anon, Cod liver oil industry. Pharm. Era. 48, 255, 1915.
572. Iscovesco, Lecithide contenue dans l'huile de foie de morue. Comp. rend. soc. biol. 76, I, 34; II, 74, II, 117, 1913. 10 et 17 Janv. 1914.
573. Gautier, Armand et Mourgues, Compt. rend. 107, 110 et 626, 1888.
574. Funk, Casimir, Biochemistry of cod-liver oil. Biochem. Bull. 4, 365, 1915.
574a. Zilva, S. S., and M. Miura, A note on the activity of fat soluble accessory factors of cod liver oil and butter. Lanc. I, 323, 1921; Biochem. J. 15, 654. 1921.
575. Paal, C., und K. Roth, Reduktionskatalysen mit kolloidalem Palladium. B. 41, 2282, 1908.
576. Chapman, A. C., Spinacene. A new hydrocarbon from certain fish oils. Journ. Chem. Soc. 111, 56, 1917
577. Tsujimoto, M. Squalene: a highly unsaturated hydrocarbon in shark liver oil. Journ. Ind. Eng. Chem. 12, 63, 1919; 12, 73, 1919.



578. Kubota, B., The chemical constitution of squalene. Tokyo Kwagaku Kwaishi. 39, 879, 1918.

579. Bull, Henrik, The composition of cod liver oil. Tidskr. Kemi Farm. Terapi. 14. 1916.

580. Rogers, L., Preparation of sodium morrhuate. Brit. Med. Journ. Sept. 27, 1919.

581. Osborne and Mendel, Further observations of the influence of natural fats upon growth. Journ. Biol. Chem. 20, 379, 1915.

582. Drummond, J. C., Researches on the fat-soluble accessory substance. I. Observations upon its nature and properties. Biochem. Journ. 13, 81, 1919.

582a. Steenbock, H., Mariana T. Sell and Mary V. Buell, Fat-soluble vitamine VII. The fat-soluble vitamine and yellow pigmentation in animal fats with some observation on its stability to saponification. Journ. Biol. Chem. 47, 89, 1921.

583. McCollum, Simmonds and Pitz, Distribution of the fat-soluble A, the dietary essential of butter fat. Amer. Journ. Physiol. 41, 361, 1916.

584. Osborne and Mendel, The extraction of "fat-soluble" vitamine from green foods. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 16, 98, 1919.

585. Zilva, S. S., The extraction of the fat-soluble factor of cabbage and carrot by solvents. Biochem. Journ. 14, 494, 1920.

586. Steenbock, H., and P. W. Boutwell, Fat-soluble vitamine VI. The extractability of the fat-soluble vitamine from carrots, alfalfa and yellow corn by fat solvents. Journ. Biol. Chem. 42, 131, 1920.

587. Steenbock, H., White corn vs yellow corn and a probable relation between the fat-soluble vitamine and yellow plant pigments. Science. 50, 352, 1919.

588. Steenbock and Boutwell, Fat-soluble vitamine. III. The comparative nutritional value of white and yellow maizes. Journ. Biol. Chem. 41, 81, 1920.

589. Palmer, Leroy S., Carotinoids as fat-soluble vitamine. Science 50, 501, 1919.

589a. Palmer, L. S., and Cornelia Kennedy, The relation of plant carotinoids to growth and reproduction of albino rats. Journ. Biol. Chem. 46, 559, 1921.



589b. Van den Bergh, H.. und P. Muller, Biochem. Zeitschr. 108, 279, 1920.

590. Rosenheim, Otto, and J. C. Drummond, Relation of lipochrome pigments to fat-soluble accessory food factor. Lanc. I, 862, 1920.

590a. Stephenson, M., Note on differentiation of yellow pigments from fat soluble vitamine. Biochem. Journ. 14, 715, 1920.

590b. Steenbock, H., M. T. Sell, E. M. Nelson and M. V. Buell, Fat-soluble vitamine Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 46, XXXII, 1921.

591. Hijmans van den Bergh, A. A., and P. Muller, Serum-lipochrome. I. Proc. Acad. Sci. Amsterdam. 22, 748, 1920.

592. Drummond, J. C., and Katharine Hope Coward, Researches on the fat-soluble accessory substance V. The nutritive value of animal and vegetable oils and fats considered in relation to their color. Biochem. Journ. 14, 668, 1920.

593. McCollum, E. V., N. Simmonds and H. Steenbock, A method for the separation of the dietary essential "fat-soluble A", from butter fat. Proc. Amer. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 29, XXVI, 1917.

594. Steenbock, H., P. W. Boutwell and Hazel E. Kent, Fat soluble vitamine I. Journ. Biol. Chem. 35, 517, 1918.

595. Hopkins, F. G., Discussion on the present condition of vitamines in clinical medicine. Brit. Med. Journ. July 31, 147, 1920.

596. McCollum, E. V., and M. Davis, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 11, 101, 1913—1914.

597. Drummond, J. C., The fat-soluble accessory factor. Journ. Physiol. 52, 344, 1919.

598. Steenbock and Boutwell, Fat-soluble vitamine V. Thermostability of the fat-soluble vitamine in plant materials. Journ. Biol. Chem. 41, 163, 1920.

599. Osborne and Mendel, The stability of the growth-promoting substance in butter fat. Ibid. 24, 37, 1916.

599a. Hopkins, F. G., Effects of heat and aeration on fat-soluble vitamine. Biochem. Journ. 14, 725, 1920.

599b. Drummond, J. C., and K. H. Coward, Researches on fat-soluble accessory factor (vitamin A) VI. Effect of heat and oxygen on nutritive value of butter. Ibid. 14, 734, 1920.
600. Osborne and Mendel, Nutritive factors in plant tissues. IV. Fat-soluble vitamine. Journ. Biol. Chem. 41, 549, 1920.
600a. Zilva, S. S., Action of ozone on fat-soluble factor in fats. Biochem. Journ. 14, 740, 1920.
601. Fahrion, W., Fett und Vitamine. Chem. Umschau 97, 109, 1920.
602. Freudenberg, Ernst, und Ludwig Klocman, Spasmophilia II. Jahrb. f. Kinderheilk. 79, 700.
603. Hess, A. F., and Lester J. Unger, The deleterious effect of the alcalinization of infants, food. Journ. Amer. Med. Assoc. 73, 1353, 1919.
604. Drummond, J. C., and K. H. Coward, Researches on the fat-soluble accessory substance III. Technique for carrying out feeding tests for vitamin A (fat-soluble A). Biochem. Journ. 14, 661, 1920.
605. Coward and Drummond, Researches on the fat-soluble accessory substance IV. Nuts as a source of vitamin A. Biochem. Journ. 14, 665, 1920.
605a. Delf, E. Marion, The distribution of accessory food factors (vitamines) in plants S. Afr. Journ. Science. 17, 121, 1920.
605b. Hughes, J. S., The effect of the fat-soluble vitamine content of a feed on the fat-soluble vitamine content of adipose tissue. Science. 52, 565, 1920.
605c. Drummond, J. C., J. Golding, S. S. Zilva and K. H. Coward, Nutritive value of lard. Biochem. Journ. 14, 742, 1920.
605d. Davis, M., and J. Outhouse, Effect of a ration low on fat-soluble A in the tissues of the rat. Amer. Journ. Dis. Childr. 21, 307, 1921.
606. Drummond, J. C., Researches on the fat-soluble accessory substance II. Observations on its rôle in nutrition and influence on fat metabolism. Biochem. Journ. 13, 95, 1919.
607. Mendel, Lafayette B., The fat-soluble vitamine. New York State Med. Journ. 20. 212, 1920.
608. McCarrison, R., Dietetic deficiency and endocrine activity with special reference to deficiency edema. Brit. Med. Journ. Aug. 14, 236, 1920.
609. Cronheim, Die Rolle des Lezithins im Stoffwechsel der Erwachsenen. Zeitschr. physikal. u. diät. Therap. 16, 262.
610. Robertson, T., Brailsford, Experimental studies on growth. VI. The influence of lecithin upon the growth of the white mouse. Journ. Biol. Chem. 25, 647, 1916.
611. McLean, Hugh, A simple method for the preparation of lecithin. Journ. Path. Bact. 18, 490, 1914. The composition of "lecithin" together with observations on the distribution of phosphatides in the tissues and methods for their extraction and purification. Biochem. Journ. 9, 351, 1915.
612. Iscovesco, Les propriétés physiologiques des lécithides du foie. Compt. rend. soc. biol. 74, 76, 117, 1914.
613. Robertson, T., Brailsford, On the isolation and properties of tethelin, the growth-controlling principle of the anterior lobe of the pituitary body. Journ. Biol. Chem. 24, 409, 1916.
614. Cooper, Evelyn Ashley, The relation of vitamines to lipoids. Biochem. Journ. 8, 347, 1913.
615. Sullivan, M. X., and Carl Voegtlin, The relation of lipoids to vitamines. Proc. Amer. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 24, XVII, 1916.
616. Aron, Hans, Nährwerte. Biochem. Z. 92, 211, 1918. Nahrungswert und die Bedeutung von nährendem Fett. Ibid. 103, 172, 1920.
617. Stepp, W., Die Lipoide in ihrer Bedeutung als akzessorische Nährstoffe. Med. Klinik. Nr. 3, 1920.
618. Derselbe, Über Versuche mit lipoidfreier Ernährung an Ratten und Hunden. Z. f. Biol. 69, 495, 1919.
619. Cramer, W., Vitamines and lipoid metabolism. Proc. Physiol. Soc. May 15, 1920. Journ. Physiol. 54, III, 1920. Glandular adipose tissue; relation to other endocrine organs and to vitamine problem. Brit. Journ. Exp. Path. 1, 184, 1920.



620. Holst, Axel, und Th. Frölich, Experimenteller Skorbut. Weitere Untersuchungen über die Konservierung und Extraktion der spezifischen Bestandteilen der antiskorbutischen Nahrungsmittel. Z. f. Hyg. u. Infektionsk. 75, 334, 1913.

621. Smith, Alice Henderson, A historical inquiry into the efficiency of lime-juice for the prevention and cure of scurvy. Journ. Roy. Army Med. C. February-March 1919. Lancet II, 725, 1918.

621a. Davey, Alice Jane, Determination of the maximum doses of some fresh citrous fruit juices which will protect a guinea-pig from scurvy, together with some observations on the preservation of such juices. Biochem. Journ. 15, 83, 1921.

622. Freise, E., Der Alkoholextrakt aus Vegetabilien als Träger barlowheilender Stoffe. M. f. Kinderheilk. 12, 687, 1914.

623. Freudenberg, Ernst, Beitrag zur Frage des Barlow-Schutzstoffes. Ibid. 13, 141, 1914—16.

624. Harden and Zilva, Antiscorbutic factor in lemon juice. Biochem. Journ. 12, 259, 1918.

625. Harden and Robert Robison, The antiscorbutic properties of concentrated fruit juices. Journ. Roy. Army Med. C. Jan. 1919.

626. Dieselben, The antiscorbutic properties of concentrated fruit juices. III. Biochem. Journ. 14, 171, 1920.

626a. McClendon, J. F., and S. M. Dick, Commercial drying of orange juice retaining its antiscorbutic properties. Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 46, X, 1921.

626b. McClendon, W. S. Bowers and J. P. Sedgwick, Antiscorbutic properties of commercially dried orange juice. Ibid. 46, IX, 1921.

627. Givens, M. H., and H. B. McClugage, Antiscorbutic property of fruits I. An experimental study of dried orange juice. Amer. Journ. Dis. Childr. 18, 30, 1919.

628. Dubin, Harry E., and Maurice J. Lewi, Amer. Journ. Med. Sci. 159, 264, 1920.

629. Bassett-Smith, Scurvy. With special reference to prophylaxis in the Royal Navy. Lancet. I. May 22, 1102, 1920; II. 997, 1920.

629a. Givens, M. H., and J. G. Macy, Antiscorbutic property of some desiccated fruit juices. Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 46, XI, 1921.

629b. R. Hamburger und E. Stransky, Gemüsedarreichung beim Säugling, insbesondere in Form von frischgetrocknetem rohen Preßsaft. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6, 529, 1921.

630. Harden and Zilva, A note on the susceptibility of the antiscorbutic principle to alcalinity. Lancet II. 320, 1918.

631. Hess and Unger, The scurvy of guinea pigs. III. The effect of age, heat, and reaction on antiscorbutic foods. Journ. Biol. Chem. 38, 273, 1919.

631a. LaMer, V. K., H. L. Campbell and H. C. Sherman, The effect of temperature and of hydrogen ion concentration upon the rate of destruction of antiscorbutic vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 122, 1921.

632. McClendon, J. F., and Paul F. Sharp, The hydrogen ion concentration of foods. Journ. Biol. Chem. 38, 531, 1919.

633. Sommer, H. H., and E. B. Hart, The effect of heat on the citric acid of milk. Ibid. 35, 313, 1918.

634. Faber, Harold K., Sodium citrate and scurvy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 140. 1920; Amer. Journ. Dis. Childr. 21, 401, 1921.

635. Fowler, G. S., Edinb. Med. Journ. Jan. 2, 1914.

636. Hess, A. F., Brit. Med. Journ. July 31, 154, 1920; Hess and Unger, Dietaries of infants' in relation to the development of rickets. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 220, 1920.

636a. Hess and Unger, Destructive effect of oxidation on antiscorbutic vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 143, 1921.

636b. Zilva, S. S., The inactivation of the antiscorbutic factor by exposure to air or ozone. Biochem. Soc. Dec. 11, 1920; Influence of aeration on stability of antiscorbutic factor. Lanc. I, March. 5, 478, 1921.

636c. Anderson, Edla V., R. Adams Dutcher, C. H. Eckles and J. W. Wilbur, The influence of heat and oxidation upon the nutritive and antiscorbutic propertiees of cow's milk. Science 53, 446, 1921.

636d. Ellis, N. R., H. Steenbock and E. B. Hart, Some observations on the stability of the antiscorbutic vitamine and its behavior to various treatments. Journ. Biol. Chem. 46, 367, 1921.

637. Hess and Unger, Experiments on antiscorbutics. Report of antiscorbutic for intravenous use. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 15, 141, 1918.

638. Hess, A. F., Infantile scurvy. Proc. II. Pan.-Amer. Sci. Congr. Wash. X, 48, 1917.

639. Derselbe, Scurvy. Past and present. Lippincott. Philad. & London. 1920.

Literatur zum Vitamingehalt der Nahrungsstoffe.

640. Chick, Harriette, and E. Margaret Hume, Note on the importance of accurate and quantitative measurements in experimental work on nutrition and accessory food factors. Journ. Biol. Chem. 39, 203, 1919.

641. Mendel, L. B., Food factors in gastro-enterology. Amer. Journ. Med. Sci. 158, 297, 1919.

642. Ranwez, F., Les nouvelles théories sur la valeur des produits alimentaires en relation avec la suppression des fraudes. Journ. pharm. belge. 2, 537, 1920.

643. Cooper, E. A., On the protective and curative properties of certain foodstuffs against polyneuritis induced in birds by a diet of polished rice. Journ. Hyg. 12, 436, 1912; 14, 12, 1914.

644. Chick, H., und E. Dalyell, Skorbutgefahr in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 32, 1219, 1919.

645. Chick, H., and E. M. Hume, Effect of exposure to temperature at or above 100° upon the substance (vitamine) whose deficiency in a diet causes polyneuritis in birds and beriberi in man. Proc. R. Soc. 90 B, 60, 1917.

646. Miller, Elizabeth W., The effect of cooking on the water-soluble vitamine in carrots and navy beans. Journ. Biol. Chem. 44, 159, 1920.

647. Whipple, Bertha E., Water-soluble B in cabbage and onion. Ibid. 44, 175, 1920.

648. Weill et Mouriquand, Recherches sur le scorbut expérimental. Arch. physiol. path. gén. 17, 849, 1918.

649. Delf, E. M., and F. M. Tozer, Antiscorbutic value of cabbage I. The antiscorbutic and growth-promoting properties of raw and heated cabbage. Biochem. Journ. 12, 416, 1918.

650. Strudwick, F., Scurvy. Zit. nach Med. Res. Comm. Nr. 38, p. 65, 1919.

651. Delf, Marion Ellen, Effect of heat on the antiscorbutic accessory factor of vegetables and fruit juices. Biochem. Journ. 14, 211, 1920.

652. Givens, Maurice H., and Harry B. McClugage, Influence of temperature on the antiscorbutic vitamine in tomatoes. Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 41, XXIV, 1920; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 164, 1921.

653. Rossi, G., Experimental scurvy: the possibility of sterilizing at high temperature without altering the alimentary value of the sterilized substances. Arch. fisiol. 16, 125, 1918.

654. Daniels, Amy L., and Nellie I. McClurg, Influence of high temperatures and dilute alcalies on the antineuritic property of food. Journ. Biol. Chem. 37, 201, 1919.

655. Daniels and Esther Heisig, The acidity of various sirups used in cooking. Journ. Home. Econ. 11, 193, 1919.

656. Hess and Unger, The deletarious effect of the alcalinisation of infants food. Journ. Amer. Med. Ass. 73, 1353, 1919.

657. Givens and McClugage, Antiscorbutic property of vegetables. II. An experimental study of raw and dried potatoes. Journ. Biol. Chem. 42, 491, 1920.

658. Hindhede, M., Dytidskost samt Kortfattet Ernaeringslaere. Smaaskriften ud givne af det af Indenrigsministeriet nedsatte Husholdnigsudvaig. No. 10, 1918.

659. Hill, J. R, Food wastage on potato cooking. Pharm. Journ. 100, 149, 1918.



660. Denton, Minna, Change in food value of vegetables due to cooking. Journ. Home Econ. 11, 143, 1919.

661. Murlin, J. R., Boston Med. and Surg. Journ. 179, 395, 1918.

662. Prescott, S. C, Dried vegetables for army use. Amer. Journ. Physiol. 49, 5 8, 1919.

663. Givens, Maurice H., and Barnett Cohen, The antiscorbutic property of desiccated and cooked vegetables. Journ. Biol. Chem. 36, 127, 1918.

663a. Shorten James Alfred and Charu Brata Ray, The antiscorbutic and antiberiberi properties of certain sun-dried vegetables. Biochem. Journ. 15, 274, 1921.

663b. Holst und Frölich, Scorbutus and its Prophylaxis. Norsk Mag. f. Laeger densk. 77, 989, 1916; Journ. Trop. Med. Hyg. 23, 461, 1920.

664. Givens and McClugage, The antiscorbutic property of vegetables. I. An experimental study of raw and dried tomatoes. Journ. Biol. Chem. 37, 253, 1919.

665. Shorten, J. A., and C. Ray, Report on the anti-beriberi vitamine and anti-scorbutic property of sun dried vegetables. Proc. Asiat. Soc. Beng. 15, 226, 1919; Ind. Journ. Med. Res. Spec. No. 60, 1919.

666. Falk, K. George, Grace McGuire and Eugenie Blount, Studies on enzyme action. XVII. The oxidase, peroxidase, catalase and amylase of fresh and dehydrated vegetables. Journ. Biol. Chem. 38, 229, 1919.

667. Bigelow, W. D., Problems of canning operations. Amer. Journ. Publ. Health. 8, 212, 1918.

668. Hess and Unger, Canned tomatoes as an antiscorbutic. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 16, 1, 1918.

669. Campbell, Mabel E. D, and H. Chick, The antiscorbutic and growth-promoting value of canned vegetables. Lancet. Aug. 23, 1919.

670. Pol, Hulshoff, D. J., Dietetic treatment of beriberi in the Dutch Indies. Norsk Mag. Laegeridenskaben 77, No. 1, 1916.

671. Delf, E. M., and R. F. Skelton, Effect of drying on the antiscorbutic and growth-promoting properties of cabbage. Biochem. Journ. 12, 448, 1918.

672. Hess and Unger, The scurvy of guinea pigs. II. Experiments on the effect of the addition of fruits and vegetables to the dietary. Journ. Biol. Chem. 35, 487, 1918.

673. Winton, A. L., W. C. Burnet and J. H. Bornmann, Composition of corn (maize) meal manufactured by different processes and the influence of composition on the keeping qualities. Bur. of Chem. Dep. of Agr. Bull. 215, 1915.

674. Hindhede, M., Das Ganzkornbrot. Z. physik. u. diätet. Ther. 18, 1914. Skand. Arch. Physiol. 28, 165; 32, 59, 1915. Ned. Tijdsr. v. Gen. 1, 2115, 1919.

675. Röhmann, F., Der Nährwert des Ganzkornbrotes. Berl. klin. Wochenschr. 53, 105, 1916.

676. Eijkman, C., White bread or dark bread. Arch. néerl. physiol. 1, 766, 1917.

677. Eijkman and Hulshoff Pol, Experiments on the nutritive value of standard white bread and white bread. Proc. Acad. Sci. Amsterd. 21, 48, 1918.

678. Dutcher, R. A., Shall we eat whole wheat bread? Science 47, 228, 1918.

679. Stoklasa, J., Das Brot der Zukunft. Gust. Fischer, Jena 1917.

680. Pugliese, A., Valeur nutritive de différents genres de pain. Rev. gén. sci. 6, 612, 1915.

681. van Leersum, E. L., and J. Munk, Nutritive value of bread from whole wheat flour. Arch. néerl. de physiol. 1, 446, 1917.

682. Rubner, M., Ganzweizenbrot. Arch. Physiol. 245, 1918.

683. v. Liebig, Justus, Ein Mittel zur Verbesserung und Entsäuerung des Roggenbrotes. Lieb. Ann. 1854.

684. Magendie, Zit. nach Gust. Meyer. Z. f. Biol. 7, 1, 1871.

685. Oseki, S., Untersuchungen über qualitativ unzureichende Ernährung. Biochem. Z. 65, 158, 1914.

686. Weill and Mouriquand, Note sur la valeur du pain de guerre. Soc. méd. milit. de la XIV région. 7 Nov. 1915. Acad. de méd. 26 Juin 1917. Paris méd. 8, 258, 1918.

686a. Hawk Philip B., Clarence A. Smith and Olaf Bergeim, The nutritive value of extra-yeast bread. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 110, 1921; Amer. Journ. Physiol. 56. 33, 1921.

687. Sherman, H. C., M. E. Rouse, B. Allen and E. Woods, Growth and reproduction upon simplified food supply. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 9, 1919.
688. McCollum and Davis, The influence of certain vegetable fats in growth. Journ. Biol. Chem. 21, 179, 1915.
689. Chick and Hume, Distribution in wheat, rice and maize grains of the substance, the deficiency of which in diet causes polyneuritis in birds and beriberi in man. Proc. R. Soc. 90 B, 44, 1917.
690. Voeglin, Lake and Myers, The dietary deficiency of cereal foods with reference to their content in antineuritic vitamine. U. S. Publ. Health Serv. Repr. 33, 647, 1918.
691. Greig, E. D. W, and D. F. Curjel, Anti-beri-beri vitamine in atta biscuits. Ind. Journ. Med. Res. 6, 56, 1918.
692. Weill et Mouriquand, Compt. rend. soc. biol. 79, 194, 1916.
693. Chick, H., and Ellen Marion Delf, The anti-scorbutic value of dry and germinated seeds. Biochem. Journ. 13, 199, 1919.
693a. Koga, T., Experiments concerning antiscorbutic properties of some foodstuffs in Japan. Bull. Naval. Med. Ass. Tokyo. No. 31, 2, 1920.
694. Weill et Mouriquand, Des résultats comparés sur la cobaye de l'orge complète, dans l'état de repos, dans l'état de germination. Compt. rend. soc. biol. 80, 33, 1917.
695. Dieselben und Melle Péronnet, Apparition d'une substance antiscorbutique pendant la germination des grains de blé. Ibid. 81, 607, 678, 1918.
696. Funk, Casimir, and Harry E. Dubin, Noch nicht veröffentlicht.
697. Mattei, P. D., Coffee and the vitamines. Policlin. 27, 1011, 1920.
698. Wise, F. B., and A. W. Broomell, The milling of rice and its mechanical and chemical effect upon the grain. U. S. Dep. Agr. Bull. 330, 1915.
699. Guareschi, T., Use of rice as food. Giorn. farm. chim. 66, 161, 1917. Ann. accad. d'agr. Torino. 60, 41.
700. Saneyoshi, On kakke. Proc. XIII. Intern. Congr. Med. Paris. 17, 78, 1900.
701. Weill et Mouriquand, Béribéri expérimental provoqué par l'alimentation exclusive par l'orge decortiquée ou stérilisée. Compt. rend. soc. biol. 78, 649, 1918.
702. Steenbock, H., Hazel E. Kent and E. G. Gross, The dietary qualities of barley. Journ. Biol. Chem. 35, 61, 1918.
703. McCollum, Simmonds and Pitz, The nature of the dietary deficiencies of the wheat embryo. Ibid. 25, 105, 1916.
704. Osborne and Mendel, The nutritive value of the wheat kernel and its milling products. Ibid. 37, 557, 1919.
705. Bezzola, Beitrag zur Kenntnis der Ernährung mit Mais. I. Einwirkung der Maisfütterung auf Meerschweinchen. Z. f. Hyg. 56, 75, 1907.
706. Lucksch, Untersuchungen zur Pellagrafrage. Z. f. Hyg. 58, 474, 1908.
707. v. Neusser, Münch. med. Wochenschr. 1887.
708. Holst, Axel, Über das Vorkommen skorbutischer Symptome bei Pellagra und ihre Erklärung. Medicinsk Revu's festskrift. Juli 1911.
709. Baglioni, S., Feeding of corn. Arch. ital. de biol. 64, 45, 1915. Atti accad. Lincei. 24, II, 213, 254, 1915.
710. Driscoll, A theory of the etiology of pellagra. South. Med. Journ. 6, 400, 1913.
711. Clementi, A., Observations on the effect of exclusive maize and exclusive rice diet in relation to so-called vitamines. Rass. clin. terap. sci. affini. 16, 121, 1917. Arch. farm. sper. 2, 441, 1916.
712. Szalagyi, K., und A. Kriwuscha, Ausnutzung des Maises von Hennen, Enten und Gänsen. Biochem. Z. 88, 286, 1918.
713. Urbeanu, A., Die Gefahr einer an Kaliumverbindungen zu armen Ernährungsweise und ihre Beziehung zu Ernährungskrankheiten. Berlin 1916.
714. Suárez, P., Maisfütterung in Beziehung zu der Pellagrafrage. Biochem. Z. 77, 17, 1916.
715. Nitzesco, J. J., Nutrition exclusive des animaux avec le mais. Compt. rend. soc. biol. 78, 222, 1915.

716. Rondoni, P., Maize diet from the point of view of the etiology of pellagra. Speriment. 69, 723, 1915.
717. Hogan, Albert G., The nutritive properties of corn. Journ. Biol. Chem. 27, 193, 1916.
718. Mendel, L. B., and M. S. Fine, The utilization of the proteins of the corn. Ibid. 10, 1911.
719. Osborne und Mendel, Feeding experiments relative to the nutritive value of the proteins of maize. Proc. Soc. Biol. Chem., Journ. Biol. Chem. 14, XXXI, 1913.
720. Baglioni, S., The effects of corn feeding VI. Nutritive value of flour of wheat, corn and egg in white rats. Atti accad. Lincei. 24, I, 1158, 1915.
721. McCollum and Simmonds, A biological analysis of pellagra producing diets. I. The dietary properties of mixtures of maize kernel and bean. Journ. Biol. Chem. 32, 29, 1917.
722. Johns, Carl O., A. J. Finks and Mabel S. Paul, Studies in nutrition. III. The nutritive value of commercial corn gluten meal. Ibid. 41, 391, 1920.
723. Osborne and Mendel, Skimmed milk as a supplement to corn in feeding. Ibid. 44, 1, 1920.
724. Woods, Charles D., Food value of corn and corn products. U. S. Dep. Agr. Bull. 298.
725. Juritz, The chemical composition of South-African maize and other cereals. Union. S. Afr. Agr. Journ. Sept. 495, 1913.
726. MacCrae, The phosphoric oxide content of maize flours. Journ. Hyg. 14. 395, 1914.
727. Poppe, E., Wanderung der Bestandteile des Maiskernes in Wasser und in wässerige Lösungen. Bull. soc. chim. belg. 27, 103, 1913.
728. McCollum, Simmonds and Pitz, Dietary deficiencies of the maize kernel. Journ. Biol. Chem. 28, 153, 1916.
729. Weill et Mouriquand, Pellagre. Progrès méd. Mai 1917. Compt. rend. soc. biol. 80, 372, 1917.
730. Voegtlin, Sullivan and Myers, Bread as a food. Change in its vitamine content and nutritive value with reference to the occurrence of pellagra. U. S. Publ. Health Serv. Repr. 333, Apr. 14, 1916.
731. Hughes, J. S., Some nutritive properties of corn. Kansas Agr. Exp. Sta. Bull. 5, 39, 1918.
732. Hindhede, M., Skand. Arch. Physiol. 27, 277, 1912; 31, 259, 1914. Studien über das Eiweissminimum. Deutsches Arch. f. klin. Med. 111, 366, 1913.
733. Abderhalden, E., A. Fodor und C. Röse, Arch. f. ges. Physiol. 160, 511, 1915.
734. Rose, Mary S., and Lena F. Cooper, The biological efficiency of potato nitrogen. Journ. Biol. Chem. 30, 201, 1917.
735. Rubner, Max, Untersuchungen von Hindhede über die Verdaubarkeit der Kartoffel. Arch. f. Anat. u. Physiol. 16, 1918.
736. McCollum, Simmonds and Parsons, The dietary properties of the potato. Journ. Biol. Chem. 36, 197, 1918.
737. Osborne and Mendel, Nutritive factor in plant tissue. III. Further observations on the distribution of water-soluble vitamine. Ibid. 41, 451, 1920.
738. Boruttau, H., Über das Verhalten von Ergänzungsstoffen. I, Biochem. Z. 82, 108, 1917.
739. Auer, Alois, Über qualitativ unzureichende Ernährung. Ibid. 93, 1, 1919.
740. Lane-Claypon, Janet, Value of boiled milk as a food for infants and young animals. Rep. Loc. Gov. Board New Ser. No. 63, 1912.
741. Dieselbe, "The biological properties of milk" both of the human species, and of cows, considered in special relation to the feeding of infants. Ibid. No. 76, 1913.
742. Dieselbe, Milk and the Public Health. Longman, Green & Co. London.
743. Hirota, Über die durch die Milch, der an Beriberi leidenden Frauen, verursachte Krankheit der Säuglinge. Z. f. inn. Med. No. 16, 385, 1898.
744. Andrews, Infantile beriberi. Philipp. Journ. Sci. 7, 67, 1912.
745. Carr, R. H., George Spitzer, R. E. Caldwell and C. H. Anderson, The efficiency of certain milk substitutes in calf feeding. Journ. Biol. Chem. 28, 501, 1917.

746. Hart, E. B., V. E. Nelson and W. Pitz, The synthetic capacity of the mammary gland. I. Can this gland synthetize lysine. Journ. Biol. chem. 36, 291, 1918.

747. McCollum and Simmonds, The nursing mother as a factor of safety in the nutrition of the young. Amer. Journ. Physiol. 46, 275, 1918.

748. Drummond, J. C, Some aspects of infant feeding. Lancet II, 482, 1918.

749. Eckles, C. H., and L. S. Palmer, Influence of plane of nutrition of the cow upon the composition and properties of milk and butter fat. Influence of underfeeding. Miss. Exp. Agr. Sta. Bull. 25, 107, 1916.

750. Eckles, Palmer and W. W. Swett, Factors influencing the composition of milk. The influence of condition at parturition on composition of milk and butter-fat. Ibid. 163, 33, 1919.

750a. Pasch, C., Unterernährung und Fettgehalt der Frauenmilch. Zeitschr. f. Gynäkol. 45. 744, 1921.

751. Chick, Hume and R. F. Skelton, Antiscorbutic value of cow milk. Biochem. Journ. 12, 131, 1918.

752. McCollum, Simmonds and Pitz, The relation of the unidentified dietary factors, the fat-soluble A and water-soluble B, of the diet to the growth promoting properties of milk. Journ. Biol. Chem. 27, 33, 1916.

753. Hart, Steenbock and N. R. Ellis, Influence of diet on the antiscorbutic potency of milk. Ibid. 42, 383, 1920.

754. Hess, Unger and G. C. Supplee, The relation of fodder to the antiscorbutic potency and salts content of milk. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 39, 1920.

754a. Dutcher, R. A., C. H. Eckles, C. D. Dahle, S. W. Mead and O. G. Schaefer, The influence of diet of the cow upon the nutrition and antiscorbutic properties of cows milk. Journ. Biol. Chem. 45, 119, 1920.

754b. Hughes, J. S., J. B. Fitch and H. W. Cave, Quantitative relation between vitamine content of feed eaten and milk produced. Proc. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 46, L, 1921.

754c. Moore, J. J., Experimental studies in diet deficiency diseases. Proc. Inst. of Med. Chicago. 254, 1918.

755. Gibson, B. B., and J. Conception. Philipp. Journ. Sci. 11 B, 119, 1916.

756. Chick, Hume and Skelton, The antiscorbutic value of milk in infant feeding. Lancet I, 1, 1918.

757. Hess, A. F., Scurvy and pasteurized milk. Amer. Journ. Obstetr. and Dis. Childr. July 1916.

758. Derselbe, Infantile scurvy. A study of its pathogenesis. Amer. Journ. Dis. Childr. 14, 337, 1917.

759. Hess and Unger, Scurvy VIII. Factors affecting the antiscorbutic value of foods. Ibid. 17, 221, 1919.

760. Miller, Cleveland. Med. Journ. Aug. 1917.

761. Daniels, Amy L., and Sylvia Stuessy, The nutritive value of boiled milk. Amer. Journ. Dis. Childr. 11, 45, 1916.

762. Daniels and Loughlin, A deficiency in heat-treated milks. Journ. Biol. Chem. 44, 381, 1920.

763. Frölich, Th., Experimentelle Untersuchungen über den infantilen Skorbut. Z. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72, 155, 1912.

764. Barnes, Rosamund E., and E. M. Hume, Relative anti-scorbutic value of fresh, dried and heated cow's milk. Lancet. Aug. 23, 1919. Biochem. Journ. 13, 306, 1919.

765. Hart, Steenbock and D. W. Smith, Studies in experimental scurvy. Effect of heat on the antiscorbutic properties of some milk products. Journ. Biol. Chem. 38, 305, 1919.

766. Food Rep. to Loc. Gov. Board No. 15, 1911.

767. Anon, Dried milk powder. U. S. Publ. Health Rep. No. 473, 1052, 1918. Food Rep. No. 24.



768. Winfield, G., Some investigations bearing on the nutritive value of dried milk. Loc. Gov. Board Food Rep. 24, 139, 1918.
769. Naish, Pediatrics 26, 247, 1914.
770. Pritchard, Ibid. 26, 300, 1914.
770a. Hart, E. B., H. Steenbock and N. R. Ellis, Antiscorbutic potency of milk powders. Journ. Biol. Chem. 46, 309, 1921.
770b. Jephcott, H. and A. L. Bacharach, The anti-scorbutic value of dreid milk. Biochem. Journ. 15, 129, 1921.
771. Sekine, Hidesaburo, Nutritive defect of condensed milks. Journ. Tokyo Chem. Soc. 41, 439, 1920.
771a. Hume, Eleanor M., Investigation of the anti-scorbutic value of full cream sweetened condensed milk by experiments with monkeys. Biochem. Journ. 15, 163, 1921.
772. Coutts, F. J. H., Upon an inquiry as to the dried milks with special reference to their use in infant feeding. Loc. Gov. Board Food. Rep. 24, 1, 1918.
773. Gerstenberger, H. J., Studies in adaptation of artificial food to human milk. Amer. Journ. Dis. Childr. 10, No. 4, 1915; Gerstenberger, H. O. Ruh, M. J. Brickman, H. J. Leslie and R. J. Ochsner, Studies on the adaptation of an artificial food to human milk. II. A report of three years' clinical experience with the feeding S. M. A. (synthetic milk adapted). Ibid. 17, 1, 1919.
774. Washburn, R. M., and C. H. Jones, Studies of the values of different grades of milk in infant feeding. Vermont Agr. Exp. Sta. Bull. 195, 6, 1916.
775. Mattill, H. A., and Ruth E. Conklin, The nutritive properties of milk, with special reference to reproduction in the albino rat. Journ. Biol. Chem. 44, 137, 1920.
775a. Hawk, Philip B., Clarence A. Smith and Olaf Bergeim, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 168, 1921.
776. Osborne and Mendel, Nutritive factors in animal tissues. I. Journ. Biol. Chem. 32, 309, 1917.
777. Dieselben, Nutritive factors in animal tissues. II. Ibid. 34, 17, 1918. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 15, 71, 1918.
778. Cole, S. W., Report on a dried meat powder. Food (War) Comm. R. Soc. London. 6. 1917.
779. Nansen, Fridjof, Voyage on Fram.
780. Stefánsson, V., Journ. Amer. Med. Ass. 71, 1715, 1918.
781. Curran, Dublin. Journ. Med. Sci. 7, 83, 1847.
782. Willcox, W. H., Rations in relation to disease in Mesopotamia. Lancet II, 677, 1917.
783. Dutcher, R. A., Edith M. Pierson and Alice Biester, The antiscorbutic properties of raw beef. Science. 50, 184, 1919. Journ. Biol. Chem. 42, 301, 1920.
784. Givens, M. H., and H. B. McClugage, The antiscorbutic property of dehydrated meat. Science 51, 273, 1920.
785. McCollum and Davis, The influence of certain vegetable fats on growth. Journ. Biol. Chem. 21, 179, 1915.
786. Wheeler, Ruth, and Alice Biester, A study of the nutritive value of some proprietary infant foods. Amer. Journ. Dis. Childr. 7, 169, 1914.
787. Wheeler, R., A study of the nutritive value of some proprietary infant foods. II. As food modifiers. Ibid. 9, 300, 1915.
788. Osborne and Mendel, The vitamines in green foods. Journ. Biol. Chem. 37, 187, 1919.
789. Abderhalden, E., Studien über den Einfluss der Art der Nahrung auf das Wohlbefinden des einzelnen Individiums, seine Lebensdauer, seine Fortpflanzungsfähigkeit und das Schicksal der Nachkommen. Arch. ges. Physiol. 175, 187, 1919.
790. Swoboda, Frederick H., A quantitative method for the determination of vitamine in glandular and other tissue. Journ. Biol. Chem. 44, 531, 1920.
791. Hindhede, M., Ernährungsversuche mit grob zerquetschtem Weizen. Skand. Arch. Physiol. 33, 263, 1916.

792. Hess, A. F., The therapeutic effect of wheat embryo and of yeast in infantile scurvy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 13, 145, 1916; Amer. Journ. Dis. Childr. 13, 98, 1917.

793. Sherman, H. C., Protein requirement of maintenance in man and nutritive efficiency of bread protein. Journ. Biol. Chem. 41, 97, 1920.

794 Osborne and Mendel, The food value of soy bean products. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 174, 1917.

795. Daniels, Amy L., and Nell B. Nichols, The nutritive value of the soy bean. Journ. Biol. Chem. 32, 91, 1917.

796. Osborne and Mendel, The use of soy bean as food. Ibid. 32, 369, 1917.

797. Mackenzie, Wallis K. L., Food value of the ground nut (arachis). Ind. Journ. Med. Res. 6, 45, 1918.

798. Daniels, Amy L., and Rosemary Loughlin, Feeding experiments with peanuts. Journ. Biol. Chem. 33, 295, 1918.

799. Greig, E. D. W., Report on antiberiberi vitamine content of ground nut (peanut) meal biscuits. Ind. Journ. Med. Res 6, 143, 1919.

800. McCollum, Simmonds and Pitz, The dietary deficiencies of the white bean, Phaseolus vulgaris. Journ. Biol. Chem. 29, 521, 1917.

801. Richardson, Anna, and Helen. S. Green, Nutrition investigations upon cottonseed meal. III. Cottonseed flour. The natuie of its growth-promoting substances, and a study in protein minimum. Journ. Biol. Chem. 31, 379, 1917.

802. Dieselben. I and II. Ibid. 25, 307, 1916; 30. 243, 1917.

803. Holmes, Arthur D., Digestibility of steam cooked soy bean and peanuts. Journ. Amer. Med. Ass. 74, 798, 1920.

804. Johns, C. O., The proteins of the peanut. Cotton Oil Press. 2, No. 12, 41, 1919.

805. McCollum, Simmonds and Parsons, The dietary properties of the pea (Vicia sativa). Journ. Biol. Chem. 37, 287, 1919.

806. Wiltshire, H. W., The value of germinated beans in the treatment of scurvy. Lancet II. 811, 1918.

807. Wells, C. A., and P. V. Ewing, Cottonseed meal as an incomplete food. Journ. Biol. Chem. 27, 15, 1916.

808. Osborne and Mendel, The nutritive value of some cottonseed products in growth. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 13, 147, 1916.

809. Steenbock and Gross, Fat-soluble vitamine IV. The fat-soluble vitamine content of green plant tissues together with some observations on their water-soluble vitamine content. Journ. Biol. Chem. 41, 149, 1920.

810. Dieselben, Fat-soluble vitamine II. The fat-soluble vitamine content of roots, together with some observations on their water-soluble vitamine content. Ibid. 40. 501, 1919.

811. Osborne and Mendel, Nutritive factors in plant tissues. II. The distribution of water-soluble vitamine. Ibid. 39, 29, 1919.

812. Chick, H., and Mabel Rhodes, The antiscorbutic value of the raw juice of root vegetables with a view of their adoption as an adjunct to the dietary of infants. Lancet II, 774, 1918.

813. Johns, C. O., A. J. Finks and M. S. Paul, Studies in nutrition. I. The nutritive value of coconut globulin and coconut press cake. Journ. Biol. Chem. 37, 497, 1919.

814. Jansen, B. C. P., Fat-soluble vitamine in coconut oil. Med. v. d. Burg. Gen. Dienst. Ned. Indie. No. 6, 78, 1918; Gen. Tijdsr. v. Ned. Indie. 58, 173.

815. Pickard, Glenn H., The manufacture of nut margarine. Amer. Food. Journ. 13, 16, 1918.

816. Cajori, F. A., Some nutritive properties of nuts; their proteins and content of water-soluble vitamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17, 78, 1920; Journ. Biol. Chem. 43, 583 1920.

817. McLean, Stafford, Case report of scurvy with a summary of fifty other cases. Arch. Pediatr. 35, 477, 1918.

818. Chick, Hume, and Skelton, The relative content of antiscorbutic principle in limes and lemons. Lancet II, 735, 1918.
819. Hess, A. F., The rôle of antiscorbutics in our dietary. Journ. Amer. Med. Ass. 71, 941, 1918.
819a. Givens, M. B., and H. B. McClugage, Antiscorbutic property of raw, dried and cooked apples and bananas. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 140, 1921.
820. Lewis, Howard B., The antiscorbutic value of the banana. Journ. Biol. Chem. 40, 91, 1919.
821. Chick, Hume and Skelton, The antiscorbutic value of some indian dried fruits. Lancet. Aug. 23, 1919.
822. Jansen, B. C. P., Coconut press cake as food for man. Med. v. d. Burg Gen. Dienst Ned. Indie. No. 1, 3, 1920.
823. van der Wielen, P., The preparation of malt extract containing vitamine. Pharm. Weekblad. 52, 673, 1915.
824. Harden and Zilva, Investigation of beer for antineuritic and antiscorbutic potency. Journ. Inst. Brewing. 24, 197, 1918.
825. Dutcher, A. R., Vitamine studies III. Observations on the curative properties of honey, nectar and corn pollen in avian polyneuritis. Journ. Biol. Chem. 36, 551, 1918.
826. Chick and Hume, Distribution among foodstuffs (especially those suitable for the rationing of the armies) of the substances required for the prevention of beriberi and scurvy. J. R. Army Med. C. 29, 121, 1917.
827. Faber, Harold A, A study on the antiscorbutic value of honey. Journ. Biol. Chem. 43, 113, 1920.
828. McClendon, J. F., and W. C. C. Cole, The anti-scorbutic properties of green malt. Proc. Amer. Physiol. Soc.; Amer. Journ. Physiol. 49, 145, 1919.
829. Gerstenberger, Henry J., Has malt soup-extract an antiscorbutic value? Amer. Pediatr. Soc. May 31.—June 2, 1920; Journ. Amer. Med. Ass. 75, 199, 1920; Amer. Journ. Dis. Childr. 21, 315, 1921.
830. Osborne and Mendel, The influence of beef fat on growth. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 12, 92, 1915.
831. Eddy, Walter H., The isolation of a growth-producing substance from sheep pancreas Journ. Biol. Chem. 27, 113, 1916.
832. Sekine, Hidesaburo, Vitamine, fat-soluble A, in fish oils. Journ. Tokyo Chem. Soc. 41, 426, 1920.
833. Emmett, A. D., and G. O. Luros, The absence of fat-soluble A vitamine in certain ductless glands. Journ. Biol. Chem. 38, 441, 1919.
834. Halliburton, W. D., and J. C. Drummond, The nutritive value of margarine and butter substitutes with reference to their content of the fat-solnble accessory growth substance. Journ. Physiol. 51, 235, 1917.
835. Drummond, J. C., The nutritive value of certain fish. Journ. Physiol. 52, 95, 1918.
836. Suzuki, Umetaro, Suzuru Okuda, Tamaro Okimoto and Tamary Nagasawa, Nutritive value of various proteins. I. Nutritive value of muscle proteins of marine animals. Journ. Tokyo Chem. Soc. 40, 385, 1919.
837. McCollum and Davis, Nutrition with purified food substances. Journ. Biol. Chem. 20, 641, 1915.

Literatur zum Beriberikapitel.

838. Vedder, Edward B., Beriberi. John Bale Sons and Danielson. London 1913.
839. Castellani and Chalmers, Manual of tropical medicine. III. Ed.
840. Schilling, V., Tropische Stoffwechselkrankheiten. Beriberi. Spezielle Path. u. Ther. d. inn. Krankh. Kraus-Brugsch. II a, 949, 1915.
841. Findlay, Beriberi. Practitioner. 98, 69, 1917.
842. Bälz und Miura, Beriberi. Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten. II. Bd. S. 140.

843. Fraser, Henry, Rep. from the Inst. of Med. Res. Fed. Malay States. April 1.—Sept. 30. 1912.
844. Simpson, K., A note on the enviromental factor in the causation of beriberi. Lancet. 197, 1027, 1919.
845. Hepburn, H. H., Analysis of early cases of beriberi. Brit. Med. Journ. April 3, 466, 1920.
846. Mulvany, Beriberi. Ind. Med. Gaz. 52, 98, 1917.
847. Chevalier, Report on beriberi in Serenli. East Africa Protect. Trop. Dis. Bull. 1, 487, 1913.
848. Dubois et Corin, Rapport sur une petite épidemie de béribéri à Bokala (Congo Belge). Bull. soc. path. éxot. 7, 402, 1914.
849. Lovelace, Carl, The etiology of beriberi. Journ. Amer. Med. Ass. 59, 2134, 1912.
850. Wolcott, A. M., Journ. Amer. Med. Ass. 65, 2145, 1915.
851. Fraga, C., Brazil Med. 31, Jan. 20, 27; Febr. 3, 1917.
852. Riddell, J. D., Chas. H. Smith and P. G. Igravidez, Beriberi at U. S. Army Base Hospital San Juan, Porto Rico. Journ. Amer. Med. Ass. 72, 569, 1919.
853. Little, Beriberi caused by white flour. Journ. Amer. Med. Ass. 58, 2029, 1912.
854. Parker, A report on beriberi in the County jail at Elizabeth N. J. Publ. Health Rep. 29, 339, 1914.
855. Reed, Beriberi. California State Journ. Med. 15, 158, 1917.
856. Travis, Beriberi. Kentucky Med. Journ. 15, 476, 1917.
857. Chantemesse und Ramond, Zit. nach Schüffner. Münch. med. Wochenschr. 642, 1913.
858. Schüffner, W., Ist Beriberi eine in Europa endemische Krankheit? Münch. med. Wochenschr. No. 12, 642, 1913.
859. Martinez, F. F., Béribéri en Espagne et Portugal. Paris méd. 9, 54, 1919; Arch. méd. belge. 73, 299, 1920.
860. Sicard, Roger et Rimbaud, Paris méd. 1 Déc. 1917.
861. Roger, H., Le béribéri en France. Méd. 1, 151, 1919.
862. Leggate, A. R., Observations on beriberi among the Chinese in France. Edinb. Med. Journ. 24, 32, 1920.
863. Massalongo, Boll. delle cliniche. 31 März 1917.
864. Willcox, W. H., Beri-beri with special reference to prophylaxis and treatment. Lanc. 190, 553, 1916.
865. Derselbe, Treatment and management of diseases due to deficiency of diet: scurvy and beriberi. Brit. Med. Journ. 1, 73, 1920.
866. Braddon, Leonard, Investigation as to occurrence of beriberi in Mediterranean area. Med. Res. Comm. Rep. No. 38, p. 55.
867. Hehir, Beri-beri. Proc. Asiat. Soc. Bengal 15, 212, 1919; Mesopot. Comm. Rep. Apendix. III, 1917.
868. Sprawson, C. A., Beri-beri in Mesopotamian Force. Quart. Journ. Med. 13, 337, 1920.
869. Strong, Richard P., and B. C. Crowell, The etiology of beriberi. Philipp. Journ. Sci. 7 B, 271, 1912.
870. Caspari und Moszkowski, Weiteres zur Beriberifrage. Berl. klin. Wochenschr. 50, 1515, 1913; Deutsche med. Wochenschr. 39, 1479, 1529, 1913.
871. Fraga, C., Beriberi. Brazil med. 33, 49, 1919.
872. Chamberlain, Weston P., Prevention of beriberi among "Philippine Scouts" by means of modification in the diet. Journ. Amer. Med. Ass. 64, 1215, 1915.
872a. McClosky, A. J., Effect of control and rationing of rice on beri-beri. Ind. Med. Gaz. 56, 41, 1921.
873. Kato, S., and S. Yamada, Arrhythmia with beriberi. Mitt. d. med. Fak. Tokyo Univers. 19, 229, 1918.
874. Doyle, The clinical manifestations of beriberi. New York Med. Journ. April 8, 1916.
875. Chun, Beriberi. Nation. Med. Journ. Shanghai. 3, 113, 1917.

876. Yoshikawa, I., K. Yano and T. Nemoto, Studies of the blood in beriberi. Arch. Internal Med. 20, 103, 1917.

877. Jida, H., Examination of the cerebrospinal fluid in beriberi. Chagai Iji Shimpo 895, 812, 1917.

878. Sicard, J. A., et H. Roger, Le liquid cérébrospinal dans le béribéri. Bull. et mém. soc. hôpitaux de Paris. 34, 137, 1918.

879. Greig, Epidemic Dropsy. Scient. memoirs by officers of the medical and sanit. dep. of the Gov. of India. New. Ser. No. 45, 1911.

880. Derselbe, Note on an investigation on the causation of epidemic dropsy in Calcutta. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 5, 106, 1912.

881. Lagane, Le nourrisson. No. 5. Sept. 1913.

882. Weill, E, et G. Mouriquand, La notion de la "carence" en pathologie infantile. Paris méd. 3 Févr. 1917.

883. Walshe, F. M. R., "Food deficiency" or "vitamine" theory in its application to infantile beriberi. Brit. Journ. Childr. Dis. 15, 258, 1918.

884. Ogata, J., und S. Jizuki, Über den Einfluss der mütterlichen Kakke auf den Fötus. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. 17, 196, 1912—13.

885. Roxas, Manuel, zit. nach McCollum, Newest knowledge of nutrition p. 127.

886. Dürck, H., Pathologische Anatomie der Beriberi. Jena 1908.

887. Bälz, Z. f. klin Med. 4, 616, 1882.

888. Ellis, W. G., Lancet II, 985, 1898.

889. Rumpf und Luce, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 18, 63, 1900.

890. Mott, The histological changes in the nervous system of Dr. Box case of pellagra, compared with changes found in a case of pellagra dying in Abbasieh Asylum, Cairo. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 6, 156, 1913.

891. Suzuki, T., The amount of sugar in the blood of nurslings suffering from beriberi. Tokyo Igakukai Zasshi. (19) 30, 29, 1916; Jikwa Zasshi. Nr. 199, 41, 1916.

892. de Langen, Schut, Wechuizen und Alting, Fat and lipoid content of blood in the tropics. Med. Gen. Labor. te Welteverden, Java, No. 2—3, 44, 1919.

892a. Jakakoshi, T., Cholesterol in blood in beri-beri, anemia, syphilis and hemiplegia Jap. Med. World. 1920.

893. Arima, E., The non-protein nitrogen blood content in cases of beriberi. Tokyo Igakukai Zasshi. 30, 1, 1916.

893a. Shinkai, K., Urea and amino-nitrogen in blood and urine of beri-beri. Bull. Naval. Med. Ass. Tokyo No. 31, p. 1.

894. Suzuki, T., Sugar content of cerebrospinal fluid in various diseases of children. Tokyo Igaku Zasshi. 30, 231, 1916.

895. Derselbe, Amino-acid content of the urine in beriberi. Kyoto Igaku Zasshi. 14, 249, 1917.

896. Pagniez et Vallery-Radot, Béribéri. Ann. de méd. 4, 45, 1917.

897. Ono, S., Adrenaline content of the suprarenal glands of cadavers of patients dying from beriberi. Jikwa Zasshi. Dec. 20, 1014, 1916; Tokyo Igakukai Zasshi 31, 1, 1917.

898. Saleeby, N. M., Treatment of human beriberi with autolyzed yeast extract. Philipp. Journ. Sci. 14, 11, 1919.

899. Tel Rosario, M. V., and Joaquin Maranon, Physico-chemical valuation of tikitiki (rice polishings) extract. Philipp. Journ. Sci. 15, 221, 1919.

900. Albert, José, Treatment of infantile beriberi with the extract of tiqui-tiqui. Ibid. 10 B, 81, 1915.

901. Cox, A. J., Annual Rep. Philipp. Bur. of Sci. 1918.

902. Nocht, Festschrift zum 60. Geburtstag von R. Koch. S. 203, 1903.

903. Holst und Frölich, Experimentelle Untersuchungen über die Ursache des Skorbuts. Verh. d. 6. Norddeutsch. Kongr. f. inn. Med. S. 328, 1909.

904. Holst, Axel, The etiology of beriberi. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 5, 76, 1911.

905. Delpech, Le scorbut pendant le siège de Paris. Ann. d'hyg. publ. et méd. lég. II sér. janv. 35, 1871.
906. Bucquoy, Union méd. sept.-oct. 1871.
907. Garcia, Case of associated scurvy and beriberi. Siglo med. 67, 361, 1920.
908. Scherer, Über Skorbut in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 17, 191, 1913.
909. Gouzien, Le béribéri au Tonkin. Ann. d'hyg. et méd. colon. 15, 445, 1912.
910. Fleming, Macaulay and Clark, Report on the prevalence and prevention of scurvy and pneumonia in Southern Rhodesia among native laborers. 1910.
911. Orenstein, A. J., Annual Rep. Sanit. Rand Mines Ltd. 1915—16.
912. Darling, The pathological affinities of beriberi and scurvy. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 1290, 1914.
913. Derselbe, Trop. Dis. Bull. 5, 1915.

Literatur zum Skorbut.

914. Schröder, Ein Beitrag zur Geschichte des Skorbuts. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 17, 263, 1913.
915. Schelenz, Scharbock. Ibid. 16, 113, 1912.
916. Hirsch, August, Handbook of geographical and historical pathology. London 1885. New Sydenham Society.
917. Autran, Essai historique sur le scorbut et le béribéri. Thèse de Lyon. 1916.
918. Hess, Alfred E., Scurvy, past and present. J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1920.
919. Captain Cook's voyages. Everyman Ed.
920. Blaine, Sir Gilbert, Observations on the diseases incident to seamen. London. J. Murray. 1789.
921. Budd, Scurvy, Tweedie's system of practical medicine. London 1840.
922. MacNab, Quart. J. Calcutta Med. Phys. Soc. 1, 306, 1837.
923. Medical and Surgical history of the War of the Rebellion. 1888 Wash. I, Part. 3. Chapter 8.
924. Grenet, A. L. Z., Le scorbut au Fort de Bicêtre pendant le siège de Paris par les prussiens. L'hiver de 1870—71. Ann. d'hyg. publ. 36, II sér. 1871; Hayem, M. G., Gaz. méd. No. 13, 186, 1871; Lasègue, Ch. et A. Legroux, Arch. gén. de méd. 2, 680, 1871; Levén, M., Gaz. méd. de Paris p. 469, 1871; Dechambre, Ibid. p. 147, 1871.
925. Sato, T., und K. Nambu, Zur Pathologie und Anatomie des Skorbuts. Virch. Arch. 194, 151, 1908.
926. Blau, Der Skorbut in der russischen Armee und Marine. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 38, 657, 1909.
927. MacPherson, Sir W. G., R. Soc. Med. May 10, 1920; Lanc. May 22, p. 1112, 1920.
928. Rae, Rep. to Scurvy Commission in 1876 about the Hudson Bay Co. Zit. nach Med. Res. Comm. No. 38, p. 63, 1919.
929. Lanceraux, Le scorbut des prisons du département de la Seine. Ann. d'hyg. publ. et méd. lég. 13, III, Sér. 1885.
930. Berthenson, Zur Statistik und Ätiologie des Skorbuts. Die Skorbutepidemie von 1889 nach Beobachtungen im St. Petersburger Militärhospital. Arch. f. klin. Med. 49, 127, 1892.
931. Müller, Münch. med. Wochenschr. Nr. 35, 1894, 1911.
932. Taussig, Sigismund, Zur Epidemiologie des Skorbuts. Militärmed. u. ärztl. Kriegswissensch., Heft IV, 1914, Safar, Wien.
933. Pickens, R. M., A death from scurvy. Lanc. II, 21, 1917.
933a. Richard, U. J., and W. D. MacKinnon, Scurvy among adults in Glasgow. Glasgow Med. Journ. 12, 336, 1920.
934. Harlan, G. P., Land scurvy in England. Brit. Med. Journ. II, 46, 1917.



935. Report on the health of the City of Manchester 49, 1917.
936. Edit, Recent cases of scurvy in Glasgow. Brit. Med. Journ. II, July 7, 1917.
937. Memorandum on food and scurvy. Food (War) Comm. of the Roy. Soc. Lanc. Nov. 10, p. 756, 1919.
938. Lind, W. A. T., Outbreak of scorbutus at Kew Victoria. Med. Journ. of Austr. 2, 107, 1919.
939. Hopkins, G. R., The etiology of scurvy. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 1641, 1917.
939a. Hess, A. F., Scurvy in World. War. Intern. Journ. Publ. Health 1, 302, 1920.
940. Turner, Scurvy. Brit. Med. Journ. II, July 14, 33, 1917.
941. Trop. Dis. Bull. 12, 257, 1918.
942. Hill, Leonard, Zit. nach Med. Res. Comm. Nr. 38, p. 65.
943. Hörschelmann, L., Zur Klinik des Skorbuts in der russischen Armee. Deutsche med. Wochenschr. 52, 1617, 1917.
944. Disqué, Entstehung und Verlauf des Skorbuts im Jahre 1916 unter den deutsch-österreichischen Kriegsgefangenen in Taschkent (Turkestan). Med. Klin. No. 1, 19, 1918.
945. Börich, R., Skorbut. Deutsches Arch. f. klin. Med. 130, 151, 1919.
946. Harvier, P, Epidémie de scorbut. Paris méd. 7, 394, 1917.
947. Benoit, A., Une épidémie de scorbut. Ibid. 9, 469, 1919.
948. Mouriquand, G., Rôle de l'aliment frais dans la nutrition. Imprim. milit. Paris 1915, La dietétique sur le front. Arch. de méd. et de pharm. milit. Sept. 1915. L'alimentation aux armées. Lyon méd. Oct. 1915.
949. Ferrari, Gazz. d. osp. 38, 778, 1917.
950. Ramoino, Policlin. 24, 616, 1917.
951. Vannutelli, F., Un epidemia di porpora infettiva con manifestazione emorragico-scorbutiche tra le truppe combattenti. Ibid. 24, 873, 1919.
952. Gingui, F., Rif. med. 34, 22, 1918.
953. Vallardi, C., Ibid. 34, 793, 1918.
954. Much, Hans, Über den Skorbut. Münch. med. Wochenschr. 64, 854, 1917; Much und K. Baumbach, Ibid. No. 26, 1917; Saxl, P., und J. Melka, Über den Skorbut und seine Beziehungen zu den hämorrhagischen Diathesen. Med. Klin. No. 37, 986, 1917; Feig, S., Beobachtungen über Skorbut im Kriege. Ibid. No. 31, 832, 1917; Schneider, E., Skorbut im Felde. Münch. med. Wochenschr. No. 44, 1939, 1917; Hertz, A., Wien. klin. Wochenschr. Nr. 22, 1917; v. Jaksch, R., Z. f. inn. Med. Nr. 32–33, 1917; Hannemann, K., Münch. med. Wochenschr. p. 665, 1918; Morawitz, Ibid. 65, 349, 1918; Tüchler, Med. Klin. No. 5, 112, 1918; Blatt, N., Wien. klin. Wochenschr. 31, 942, 1918; Arneth, Deutsche med. Wochenschr. 64, 509, 1918.
955. Schreiber, G., Scorbut et dysenterie. Paris méd. p. 508, 1918.
956. Speyer, Wadenabszesse bei Skorbut. Deutsche med. Wochenschr. 544, 626, 1918.
957. Lobmeyer, G., Kriegschirurgische Bedeutung des Skorbuts. Deutsche med. Wochenschr. 44, 557, 1918.
958. Edit, Fixed diet in prisons. Trop. Dis. Bull. 4, 446, 1914.
959. Dyke, H. W., Scurvy. Lanc. II, 513, 1918.
960. Comrie, J. D., Scurvy in North Russia. Edinb. Med. Journ. 24, 207, 1920.
961. Stevenson, Journ. Roy. Army Med. C. 35, 218, 1920.
962. Chick, H., und E. J. Dalyell, Influence of overcooking vegetables in causing scurvy among children. Brit. Med. Journ. Oct. 9, 546, 1920. Epidemie des Skorbuts bei Schulkindern. Z. f. Kinderheilk. 26, 257, 1920.
963. Tobler, W., Skorbut im Kindesalter. Z. f. Kinderheilk. 18, 63, 1918.
964. Müller, Erich, Über ein gehäuftes Auftreten von Skorbut bei Kindern. Berlin. klin. Wochenschr. 55, 1024, 1918.
965. Weill et A. Dufourt, Le scorbut tardif chez les enfants. Arch. méd des enfants. 22, 561, 1919.
966. Morse, J. L., Resumé of literature of infantile scurvy during the past 5 years. Boston Med. Surg. Journ. 178, 160, 1918; for 1918—19. Ibid. 182, 428, 1920.

967. Netter, Le scorbut infantile. La semaine méd. 22 Févr. No. 8, 1899.
967a. Giorgi, E., Epidemic scurvy. Pediatria. 29, 66, 1921.
968. Cheadle, W. B., und F. J. Poynton, Infantile scurvy. System of Med. Allbutt-Rolleston 5, 898, 1909.
969. Looser, E., Über die Knochenveränderungen beim Skorbut. Jahrb. f. Kinderheilk. 62, 743, 1905.
970. Neumann, H., Bemerkungen zur Barlowschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 28, 628, 647, 1902; Säuglingsskorbut. Deutsche Klin. 7, 341, 1904.
971. Heubner, O., Deutsche med. Wochenschr. 29, Vereinsbeil. 109, 110, 117, 1903; Über die Barlowsche Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 40, 285, 1903.
972. Meyer, A., Barlows sygdom. Kjobenhaven 1901.
973. Brachi and Carr, Infantile scurvy in a child fed on sterilized milk. Lanc. 662, 1911.
974. Amer. Pediatr. Soc., Collective investigation on infantile scurvy in North America. Arch. of Pediatr. 15, 481, 1898.
975. Hess, A. F., and M. Fish, Infantile scurvy. The blood, the blood vessels and the diet. Amer. Journ. Dis. Childr. 8, 386, 1914.
976. Sittler, Das Säuglingsheim der medizinischen Universitätsklinik zu Marburg während der ersten Jahre seines Bestehens 1905—8. Z. f. soc. Med. 4, 1, 1909.
977. Comby, J., Le scorbut infantile. Arch. de méd. des enfants. 20, 337, 1917; 22, 281, 1919; Bull. soc. méd. d. hôpitaux. 45, 288, 1921.
978. Epstein, A., Über eine auffällige Häufung der Barlowschen Krankheit in den Kriegsjahren 1914—18. Jahrb. f. Kinderheilk. 88, 237, 1918.
979. Bendix, Barlowsche Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 38, 242, 1912.
980. Fordyce, A. D., Scurvy in infants. Edinb. Med. Journ. 20, 110, 1918.
980a. Sheasby, H., Swelling of Pinna, an early sign of deficient antiscorbutic vitamine. Practitioner 106, 215, 1921.
981. Aschoff, L., und W. Koch, Zur Epidemiologie des Skorbuts. Eine pathologisch-anatomische Studie. Fischer, Jena 1919.
982. Rheindorf, Med. Klin. No. 5, 1918.
983. Wiltshire, Harold, Hyperkeratosis of the hair follicles in scurvy. Lancet 197, 564, 1919,
984. v. Niedner, Hämorrhagische Exantheme. Med. Klin. 14, 333, 1918.
985. Wassermann, S., Über eine mit Schwellung und Rötung der Beine verbundene Knochenschmerzhaftigkeit bei Kriegern. Wien. klin. Wochenschr. 68, 968, 1918.
986. Zlocisti, Th., Über Skorbut. Med. Klin. No. 25, 659, 1916; Die ulzerogangränösen Stomatitisformen des Skorbuts. Ibid. No. 46, 1200, 1916.
987. Richter, A., Über das Vorkommen von Tetanussymptomen bei Skorbut. Wien. med. Wochenschr. 338, 1917.
988. Urizio, L., Skorbut und eine nicht spirochätogene Ikterusepidemie. Wien. klin. Wochenschrift No. 46, 1449, 1917.
989. Zak, E., Wien. klin. Wochenschr. 30, 592, 1917.
990. Hift, Beobachtungen über Skorbut und Hemeralopie. Wien. klin. Wochenschr. No. 34 1918.
991. O'Shea, H. V., Scurvy. Practitioner. Oct.-Nov. 1918.
992. Kitamura, S., Ein Beitrag zur Kenntnis der Netzhautveränderungen beim Skorbut. Deutsche med. Wochenschr. No. 9, 1910.
993. Miller, Infantile scurvy. Cleveland Med. Journ. 16, 541, 1917.
994. Franchetti, U., Riv. di clin. pediatr. 18, 193, 1920.
995. Comby, J., Le scorbut chez le nourrisson. Méd. 1, 673, 1920.
995a. Frank, Helene M., Post-skorbutische Knochenveränderungen. Z. f. Kinderh. 27, 127, 1920.
996. Gerstenberger, H. J., Amer. Journ. Med. Sci. 155, 253, 1918.
997. Cozzolino, O., Pediatria 27, 321, 407, 477, 1919.
998. Schödel, J., und Naumwerk, Untersuchungen über die Möller-Barlowsche Krankheit. Jena 1900.



999. Hess, A. F., Cardio-respiratory involvement in infantile scurvy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 4, 1916; Journ. Amer. Med. Ass. 68, 235, 1917.
1000. Erdheim, J., Über das Barlowherz. Wien. klin. Wochenschr. No. 49, 1293, 1918.
1001. Rosin, Hämorrhagische Diathesen. Spez. Path. Ther. inn. Krankh. Kraus-Brugsch. 8, 911, 1920.
1002. Labor, M., Über das Leukozytenbild bei Skorbut und Tibialgia. Wien. klin. Wochenschr. 29, 1069, 1916.
1003. Fränkel, E., Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstr. 7, No. 5—6, 1904; 10, No. 1, 1906. Ergänzungsb. 18.
1004. Brown, Alan, Some new features in the diagnosis of scurvy, with brief reference to metabolic changes. Arch. Pediatr. 32, No. 10. 1915.
1005. Labor, M., Eine Beobachtung über das Blutbild des Skorbuts. Wien. klin. Wochenschr. No. 29, 912, 1916.
1006. Leitner, Ph., Beiträge zur Hämatologie und Klinik des Skorbuts. Wien. klin. Wochenschrift No. 31, 978, 1917.
1007. Brandt, Hedwig, Das Blut im Skorbut. Arch. f. Kinderheilk. 67, 395, 1919
1008. Wassermann, S., Über hochwertige Erythrozyten und Hämoglobinbefunde bei Kriegern. Münch. med. Wochenschr. 65, 927, 1918.
1009. Benoit, A., Le sang dans le scorbut. Arch. de malad. du coeur. 12, 241, 1919.
1010. Rolly und Oppermann, Blutzucker. Biochem. Z. 48, 472, 1913.
1011. Schumm, O., Untersuchungen über den Zuckergehalt des Blutes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. III. Mitt. H. 96, 204, 1915.
1012. Hess, A. F., and J. A. Killian, Chemistry of blood in scurvy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 16, 43, 1918; Hess, Chemistry of blood in scurvy, especially its Ca-content. Ass. Amer. Phys. June 16, 1919; Journ. Amer. Med. Ass. Aug. 23, 1919.
1013. Baumann, Louis, and C. P. Howard, Metabolism of scurvy in an adult. Arch. Internal Med. 9, 665, 1912.
1014. Labbé, Haguinea et Nepreux, Biochimie du scorbut. Bull. soc. méd. des hôp. 44, 1094, 1920.
1015. Lust, F., Stoffwechselversuch bei Barlowscher Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 49, 862, 1912; Münch. med. Wochenschr. 59, 785, 1912.
1016. Lust, F., und L. Klocman, Stoffwechsel bei Barlowscher Krankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 75, 663, 1914.
1017. Moll, L., Stoffwechsel in Barlowscher Krankheit. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 18, 1919.
1018. Frank, M., Stoffwechsel in Möller-Barlowscher Krankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 91, 21, 1920.
1019. Feigenbaum, D., Ein Beitrag zur Kenntnis der Rückenmarkblutungen beim Skorbut; Wien. klin. Wochenschr. No. 46, 1455, 1917.
1020. Smith, W., Johnson, Scurvy. System of Medicine. Allbutt-Rolleston 5, 879, 1909.
1021. Fränkel, E., Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. Ergänzungsbd. 17, 35, 1908.
1022. Hess, A. F., Focal degeneration of the lumbar cord in a case of infantile scurvy. Journ. Inf. Dis. 23, 438, 1918.
1023. Bahrdt, H., und F. Edelstein, Organanalyse bei Barlowscher Krankheit. Z. f. Kinderheilk. 9, 415, 1914.
1024. Paget, Annual Med. Rep. for year 1912, Somaliland.
1024a. Nobel, E., Skorbutfrage. Z. f. Kinderh. 28, 348, 1921.
1025. Schulhof, W., Über die postskorbutischen Zustände und deren Behandlung. Wien. klin. Wochenschr. No. 25—26, 1918.
1026. Delille, Armand, Le jus d'orange dans le traitement et la prophylaxe du scorbut infantile, d'après les récherches récentes. Journ. des Pratic. No. 15, 225, 1919.
1027. Harden, A., S. S. Zilva and G. F. Still, Infantile scurvy: the antiscorbutic factor of lemon juice in treatment. Lanc. Jan. 4, 1919.
1028. Rueck, Scurvy. Med. Rec. 91, 152, 1917.



Literatur zur Rachitis, Osteomalazie etc.

1029. Cautley, E., Rickets, Garrod, Batten and Thursfield, Diseases of children. Arnold, London 1913.

1029a. Strongman, B. T. and H. J., Bowditch. Impressions concerning etiology of rickets among Italiano. Boston Med. Surg. Journ. 184, 443, 1921.

1030. Dennett, R. H., The use of boiled milk in infant feeding. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 1991, 1914.

1031. Schmorl, Verh. d. dental-path. Ges. 58, 1909.

1032. Schwartz, H., Craniotabes and beading of ribs as signs of rickets. Amer. Journ. Dis. Childr. 19, 384, 1920.

1032a. Kassowitz, Max, Über Rachitis der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderh. 76, 369, 1912.

1033. Méry et Parturier, Le rachitisme congénital. Bull. soc. de pédiatr. Paris. 18 Févr. 1919.

1034. Wieland, E., Klinische und anatomische Untersuchungen über sogenannte angeborene und über frühzeitig erworbene Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 70, 539, 1909.

1035. Derselbe, Über das physiologische Osteoid bei Föten und Neugeborenen und deren Bedeutung für die histologische Diagnose der sogenannten angeborenen Rachitis. Deutsche med. Wochenschr. 35, 1520, 1909.

1036. Sinclair, John F., Problem of the premature infant. Arch. Ped. 37, 139, 1920.

1036a. Carr, W. L., Care of premature babies. Amer. Ped. Soc June. 2—4, 1921.

1037. Hamilton, B., Calcium metabolism of premature infants. Amer. Journ. Dis. Childr. 20, 316, 1920.

1038. Retterer, E., et J. Fisch, Compt. rend. soc. biol. 80, 182, 1917.

1039. Ostheimer, M., Fragilitas ossium. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 1997, 1914.

1040. Bookman, A., The metabolism in osteogenesis imperfecta with special reference to calcium. Amer. Journ. Dis. Childr. 7, 436, 1914.

1041. Mc Clanahan, H. M., and W. W. Willard, Osteogenesis imperfecta congenita. Amer. Ped. Soc. June 16, 1911: Amer. Journ. Dis. Childr. 19, 181, 1920.

1042. Schabad, J. A., Der Stoffwechsel bei angeborener Knochenbrüchigkeit. (Osteogenesis imperfecta.) Z. f. Kinderheilk. 11, 230, 1914.

1043. Brade-Birks, H. K., Bone condition analogous to rickets in a child of five months. Lanc. March 27, 1920.

1044. Hess and Unger, The diet of the negro mother in New York City. Journ. Amer. Med. Ass. 70, 900, 1918.

1045. Japha, A., Kriegsernährung in Beziehung zur Rachitis. Berl. klin. Wochenschr. 56, 921, 1919.

1046. Engel, Rickets in Germany: a study of effect of war in children. Lanc. I, 188, 1920.

1047. Weiß, T., Zit. nach Journ. Amer. Med. Ass. 74, 262, 1920.

1048. Adams, Jane, and Alice Hamilton, A visit to Germany. Brit. Journ. Dis. Childr. 16. July-Sept. 1919.

1049. Schlee, Spätrachitis. Münch. med. Wochenschr. 66, 1349, 1919.

1050. Stetter, K., Spätrachitis. Deutsche med. Wochenschr. 46, 520, 1919.

1050a. Sauer, H., Spätrachitis. Deutsch. Zentr. f. Chir. 162, 356, 1921.

1051. Sutton, H., Manifestation of rickets in school children. Med. Journ. of Austr. 2, 190, 1920.

1051a. Frangenheim, P., Die Krankheiten des Knochensystems im Kindesalter. F. Enke. 1913.

1052. Müller, W., Schlattersche Krankheit. Beitr. z. klin. Chir. 120, 389, 1920.

1052a. Paus, N., Schlatter's disease. Norsk Mag. for Laegeridenskaben. 82, 320, 1921.

1052b. Park, E. A., and J. Howland, Dangers to life of severe involvement of thorax in rickets. Johns Hopk. Hosp. Bull. 32, 101, 1921.

1052c. Brusa, P., Rachitic deformity of thorax. Riv. clin. ped. 19, 210, 1921.

1053. Engel, S., Rachitis in Beziehung zum Wachstumsstillstand. Med. Klin. 16, 383, 1920.

1054. Karger, C., Monatsschr. f. Kinderheilk. 18, 21, 1920.

1055. Léri et Beck, Les consequences du rachitisme chez les adultes. Ann. de méd. 6, 449, 1920.
1056. Juaristi, V., The rachitic penis. Arch. espanol. de pediatr. 3. 286, 1919.
1056a. Neumann, H., Über die Beziehungen der Krankheiten des Kindesalters zu den Zahnkrankheiten. S. Volkmann, Leipzig Nr. 172, 1897; Heubner Otto, Lehrb. der Kinderkrankh. I, 674, 1903; Birkenthal, Berl. Verlagsanst. 2. Aufl., S. 48, 1912; Fleischmann L. zit. nach Biedl. Innere Sekretion. II. Aufl., I, 98, 1913.
1056b. Lichtenstein, Alfred, Über die Geschmacksempfindung gesunder und rachitischer Kinder. Jahrb. f. Kinderh. 37, 76, 1894.
1057. v. Recklinghausen, Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie.
1058. Schmorl, Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 4, 403, 1909.
1059. Dibbelt, Die Bedeutung der Kalkstoffwechselstörung für die Entstehung der Rachitis. Münch. med. Wochenschr. 57, 2121, 2186, 1910.
1060. Marfan, Bardouin et Feuillé, Lésions de la moelle osseuse dans le rachitisme. Compt. rend. soc. biol. 66, 862, 1909.
1061. Hutinel et Tixier, Modifications de la moelle osseuse des rachitiques. Ibid. 66, 946, 1909.
1062. Kassowitz, Über Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 69, 251, 1909; II. Osteochondritis rachitica. Ibid. 75, 194, 334, 489, 581, 1912.
1063. Heubner, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Leipzig 1906.
1064. Pommer, Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis. 1885.
1065. Ribbert, Hugo, Beitrag zur Rachitis. Deutsche med. Wochenschr. 39, 8, 1913.
1066. Hagenbach und Burckhardt, Klinische Beobachtungen über die Muskulatur der Rachitischen. Jahrb. f. Kinderheilk. 69, 471.
1067. Bing, Über atonische Zustände der kindlichen Muskulatur. Med. Klin. No. 11. 1907.
1067a. Banu, G., Lesions rachitiques de muscles. Nourrisson 9, 229, 1921.
1068. Mohr, Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2, 865.
1069. du Castel, R., Le thymus rachitique. Compt. rend. soc. biol. 65, 725, 1908..
1070. Stölzner, Über Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. Jahrb. f. Kinderheilk. 51, 73, 199; 53, 515, 672.
1071. Cattaneo, Die Nebennieren bei Rachitis. V. Kongr. d. italien. Ges. f. Kinderheilk. Rom 1905.
1072. Gaßmann, Th., Untersuchungen von gesunden und rachitischen Knochen. H. 70, 161, 1910—11.
1073. Schabad, Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. V. Der Mineralgehalt gesunder und rachitischer Knochen. Arch. f. Kinderheilk. 52, 47, 1909.
1074. Simonini, R., Soc. med. chir. June 11, 1913.
1075. Rost, William L., Rickets. New York Med. Journ. 102, 505, 1915.
1076. Aschenheim und Kaumheimer, Über den Aschegehalt der Muskulatur bei Rachitischen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10, 435, 1911.
1077. Aschenheim, Erich, Rachitis und Spasmophilie. I. Jahrb. f. Kinderheilk. 79, 446.
1077a. Denis, W., and F. B. Talbot, Calcium in blood of children. Amer. J. Dis. Childr. 21, 29, 1921.
1077b. Howland, J., and B. Kramer, Calcium and phosphorus in the serum in relation to rickets. Amer. J. Dis. Childr. 22, 105, 1921.
1078. Dibbelt, Ätiologie der Rachitis und der Kalkstoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr. No. 12, 555, 1913.
1079. Denton, Minna C., How much food does it take to supply us with the calcium we need. Journ. Home Econ. 10, 168, 1918.
1080. Aron, H., Kalkbedarf und Kalkaufnahme beim Säugling und die Bedeutung des Kalkes für die Ätiologie der Rachitis. Biochem. Z. 12, 28, 1908.
1081. Schabad, Der Kalkgehalt der Frauenmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 74, 511, 1911.

1082. Orgler, Der Kalkstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8, 142, 1912.
1083. Cronheim und Erich Müller, Stoffwechselversuche an gesunden und rachitischen Kindern mit besonderer Berücksichtigung des Mineralstoffwechsels. Biochem. Z. 9, 76, 1908.
1084. Schabad, Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Arch. f. Kinderheilk. 53, 380, 1910.
1085. Derselbe, Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. IV. Mitt. Der P-stoffwechsel bei Rachitis. Arch. f. Kinderheilk. 54, 83, 1910.
1085a. Schloss, Stoffwechsel bei Rachitis. (In Buchform.)
1085b. Freise und Rupprecht, Stoffwechsel bei Rachitis. M. f. Kinderh. 19, 115, 1920.
1086. Flamini, Arch. farmacol. 6, No. 12.
1087. Peiser, Amalie, Jahrb. f. Kinderheilk. 81, 437, 1915.
1088. Schwarz, Der Stickstoff- und Schwefelstoffwechsel in Fällen von rachitischem Zwergwuchs. Jahrb. f. Kinderheilk. 72, 549, 712, 1910.
1089. Schabad, Zwei Fälle von sogenannter Spätrachitis. Der Mineralstoffwechsel im Vergleich mit kindlicher Rachitis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 23, 82, 1911.
1090. Dibbelt, Die experimentelle Erforschung der Rachitis. Ergebn. d. wiss. Med. 2, 64, 1910—11; Neue experimentelle Untersuchung über die Pathogenese der Rachitis. Deutsche med. Wochenschr. 38, 316, 1912.
1091. Meyer, Ludwig F., Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Z. 12, 422, 1908.
1092. Tada, Die Säuglingsnahrung „Buttermilch“, eine kohlehydratreiche Magermilch. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4, 118, 1905.
1093. Rothberg, Über den Einfluß der organischen Komponente auf den Kalkansatz künstlich genährter Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 66, 69, 1907.
1094. Orgler, Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10, 373, 1911.
1094a. Orgler, A., Zur Theorie der Lebertranwirkung. Jahrb. f. Kinderh. 37, 459, 1918.
1094b. Hess, Alfred F., Newer aspects of some nutritional disorders. (Harvey Lecture.) J. A. M. A. 76, 693, 1921.
1094c. Telfer, S. V., Influence of cod liver oil and butter fat on retention of calcium and phosphorus. Proc. Physiol. Soc.; J. Physiol. 54, CV, 1921.
1095. Hutchinson, H. S., Is fat starvation a causal factor in production of rickets? Glasgow Med. Journ. 11, 8, 1920.
1096. Derselbe, Fat metabolism in health and disease with special reference to infancy an childhood. Quart. Journ. Med. 13, 277, 1920.
1097. Holt, L. E., A. M. Courtney and H. L. Fales, Fat metabolism in infants and young children. III. Fat in stools of children on mixed diet. Amer. Journ. Dis. Childr. 18. 107, 1919.
1098. Dieselben, Calcium metabolism in infants and young children, and relation of calcium to fat excretion in stools. Ibid. 19, 97, 201, 1920.
1099. Dibbelt, Die Pathogenese der Rachitis. Arb. a. d. path. Inst. Tübingen. 4. 670, 1908.
1100. Massaneck, Über Buttermilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 60, 756, 1904.
1101. Howland and Marriott, Amer. Journ. Obstetr. 74, 541, 1916.
1102. Schabad, J. A., Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalze bei Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 72, 1, 1910; Z. f. klin. Med. 49, 435, 1910; Schabad und R. F. Sorochowetz, Monatsschr. f. Kinderheilk. 10, Orig. 2, 12, 1911.
1103. Schabad, Dietetic treatment of rickets. Russ. Vratch. 15, 1067, 1916.
1104. Birk, W., Untersuchungen über den Einfluß des P-Lebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9, 450, 1908; Birk und Orgler, Ibid. 9, 544, 1910.
1105. Frank, L., und E. Schloß, Zur Therapie der Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 79, 539, 1914.
1106. Schloß, Ernst, Deutsche med. Wochenschr. 39, 1505, 1913; Jahrb. f. Kinderheilk. 78, 694, 1914; 79, 40, 1914; Schloß und Frank, Biochem. Z. 60, 378; Schloß, Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis, sowie die Grundlage ihrer Therapie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 15, 1917.



1107. Grosser, Paul, Stoffwechselfragen bei Rachitis. Med. Klin. 10, 577.
1108. Pereida y Elardi, P., Nutritional derangement and rachitis. Progresos de la clin. 7, 117, 1919; Medic. ibera 7, 161, 1919.
1109. Meyer, Kurt, Salzstoffwechsel bei Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 77, 28, 1914.
1110. Tobler, Über Spätrachitis. Münch. med. Wochenschr. 58, 2357, 1911.
1111. Ricklin, Calcium- und Phosphorstoffwechsel in einem Falle von Rachitis tarda. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. No. 47, 1917.
1112. Phemister, D. B., Effect of phosphorus on the growth of normal and diseased bones. Journ. Amer. med. Ass. 70, 1737, 1918.
1112a. Phemister, D. B., E. M. Miller and B. E. Bonar, Effect of phosphorus in rickets. J. A. M. A. 76, 850, 1921.
1112b. Sherman, H. C., and A. M. Pappenheimer, Dietetic production of rickets and its prevention by an anorganic salt. Proc. Soc, Exp. Biol. Med. 18, 193, 1921; J. Exp. Med. 34, 189, 1921.
1112c. Pappenheimer, A. M., G. F. McCann, Theo. F. Zucker and A. F. Hess, The effect of various modifications of a diet, producing rickets in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 267, 1921.
1113. Liénaux et Huynen, Bull. acad. roy. méd. belge. 29, 855, 1919.
1114. Hess and Unger, Prophylactic therapy for rickets in a negro community. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 1583, 1917.
1115. Ferguson, M., Medical Res. Committee Rep. No. 20. A study of social and economic factors in the causation of rickets. 1918.
1115a. Mackay, Helen M. M., Observations on cases of rickets in an out-patient department. Brit. Med. J. II. 929, 1920.
1115b. Aron, Hans, Bedeutung von Extraktstoffen für die Ernährung. II. Monatschr. f. Kinderh. Orig. 15, 561, 1920.
1115c. Raczynski, Jan., Recherches expérimentales sur le manque d'action du soleil comme cause du rachitisme. C. r. de l'ass. intern. de péd. I. Congrès, Paris, p. 308, 1912.
1115d. Huldschinsky, Kurt, Die Behandlung der Rachitis durch Ultraviolettbestrahlung. Dargestellt an 24 Fällen. Z. f. orth. Chir. 39, 426, 1920; Deutsch. med. W. 45, 712, 1919.
1115e. Mengert, E., Deutsch. med. W. 47, 675, 1921.
1115f. Erlacher, P., Phototherapie bei Rachitis. Wien. klin. W. 34, 241, 1921.
1115g. Hess and Unger, The cure of infantile rickets by sunlight. J. A. M. A. 77, 39, 1921.
1115h. Dieselben, Interpretation of seasonal variations of rickets. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 298, 1921; Amer. J. Dis. Childr. 22, 186, 1921.
1115i. Hamburger, R., Therapie der Rachitis. Deutsch. med. Wochenschr. 14, 454, 1922.
1116. Howland, John, and Edward A. Park, Rickets. Amer. Ped. Soc. May 31—June 2, 1920; Journ. Amer. Med. Ass. 75, 198, 1920.
1116a. Dufour, H., Bull. soc. méd. hôp. de Paris. 36, 1261, 1921.
1117. v. Hansemann, Über den Einfluß der Domestikation auf die Entstehung der Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. No. 20—21, 1906.
1118. Kassowitz, Die Pathogenese der Rachitis. 1885.
1119. Findlay, R., Rickets. Brit. Med. Journ. II, 13, 1908.
1120. Paton, D. N., L. Findlay and A. Watson, Observations on the cause of rickets. Brit. Med. Journ. II, 625, 1918.
1121. Pierson, E., and R. A. Dutcher, Rhubarb as an antiscorbuts. Scienc. 51, 301, 1920.
1122. Dick, J. Lawson, Defective housing and the growth of children. London 1919; R. Soc. Med. Febr. 27, 1920; Lanc. March 13, 1920.
1123. Mann, H. Corry, 88. Meeting Brit. Med. Ass. June 30—July 2, 1920; Brit. Med. Journ. July 31, 157, 1920.
1123a. Czerny, Adalbert, Rachitis. Spez. Path. Ther. inn. Krankh. Kraus-Brugsch, IX, 1, 317, 1921.
1123b. Siegert, F., Die Erblichkeit der Rachitis. Jahrb. f. Kinderk. 58, 929, 1903.

1124. Schabad, Der Kalk in der Pathologie der Rachitis. Berl. klin. Wochenschr. 46, 823, 923, 1909.
1124a. Herter, C. A., J. Exp. Med. 3, 298, 1898.
1125. Holt, L. E., Diseases of infancy and childhood. 1907.
1126. Cheadle, W. B., Artificial feeding and food disorders of infants. 1906.
1127. Stölzner, W., Jahrb. f. Kinderheilk. 50, 268, 1899.
1128. Esser, Münch. med. Wochenschr. 1907.
1129. Pritchard, Eric, Causation of rickets and its treatment. Ped. Sept. 1916; New York Med. Journ. 110, 921, 1919; Brit. Med. Journ. Nov. 15, 1919.
1130. Mellanby, Edward, Accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants. Lanc. I, 856, 1920.
1131. Derselbe, R. Soc. Med. Febr. 27, 1920; Lanc. March. 13, 1920.
1131a. Paton, D. N., and A. Watson, Etiology of rickets. Brit. Med. J. I, 594, 1921; Brit. J. Exp. Path. 2, 75, 1921.
1132. Holt, Courtney and Fales, Fat metabolism of infants and young children. IV. Amer. Journ. Dis. Childr. 18, 157, 1919.
1133. v. Gröer, Franz, Biochem. Z. 97, 311, 1919.
1134. McCollum, Simmonds and Parsons, The etiology of rickets. Proc. Amer. Soc. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 41, XXXI, 1920.
1135. Robb, The influence of dry vs. fresh green plant tissue on calcium metabolism. Science 52, 510, 1920.
1135a. McCollum, E. V., Nina Simmonds, H. T. Parsons and E. A. Park, Studies in experimental rickets I and II. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. J. Biol. Chem. 45, 333, 343, 1921; Soc. Exp. Biol. Med. May 18, 1921.
1135b. Hess, A. F., G. F. McCann and A. M. Pappenheimer, The failure of rats to develop rickets on a diet deficient in vitamine A. Soc. Exp. Biol. Med. May 18, 1921.
1135c. Türk, M., Münch. med. Wochenschr. 45, 521, 1919.
1135d. McCollum, E. V., N. Simmonds, P. G. Shipley and E. A. Park, Studies on experimental rickets. III. A pathological condition bearing fundamental resemblance to rickets of the human being resulting from diet low in phosphorus and fat-soluble A: The phosphate ion in its prevention. Johns Hopk. Hosp. Bull. 32, 160, 1921; VIII. J. Biol. Chem. 47, 507, 1921.
1136. Nathan, M., Presse méd. 28, 577, 1920.
1137. Ogata, M., Rachitis und Osteomalacie in Japan. Hegars Beitr. z. Geburtsh. 18. Heft, No. 1.
1138. Liesegang, R. E., Puerperale Osteomalazie. Zentralbl. f. Gynäkol. 39, No. 15.
1139. Scipiades, E., Osteomalazie. Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 81, 156, 1919.
1139a. Koltonski, H., Osteomalazie. M. f. Geburtsh. u. Gynäk. 52, 253, 1920.
1140. Januszewska, Über Osteomalazie mit Anhang über Tetanie. Wien. klin. ther. Wochenschrift No. 21, 1910.
1140a. Saltzmann, F., Osteomalacia. Finska Läkar. Handl. 62, 571, 1920.
1141. Edit, Brit. Med. Journ. Nov. 15, 1919; Food in Europe. p. 640.
1142. Partsch, F., Deutsche med. Wochenschr. 45, 1130, 1919.
1143. Sauer, Ein Fall von Osteomalazie und Tetanie infolge von Unterernährung. Ibid. 46, 45, 1920.
1144. Hamel, O., Ibid. 46, 68, 1920.
1145. Heyer, Osteomalazie in München. Münch. med. Wochenschr. 67, 98, 1920.
1145a. Hirsch, S., Münch. med. Wochenschr. 67, 1087, 1920.
1146. Köpchen, A., Z. f. inn. Med. 40, 961, 1919.
1147. Curschmann, H., Über Osteomalazia senilis und tarda. Med. Klin. 7, 1565, 1911.
1147a. Chelmonski, A., Les maladies alimentaires des os. Presse méd. 29, 115, 1921.
1148. Croftan, Alfred C., Osteomalacia. Amer. Med. 11, 775, 1916.
1149. Looser, E., Rachitis und Osteomalazie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 49, 1065, 1919.
1150. Alwens, Die Beziehungen der Unterernährung zur Osteoporose und Osteomalazie. Münch. med. Wochenschr. 66, 1071, 1919.

1151. Böhme, A., Pathologische Veränderungen im Skelett durch Unterernährung bedingt. Deutsche med. Wochenschr. 45, 1160, 1919.
1152. Imhof, A., Psychosen und Osteomalazie. Z. Neurol. Psych. 14, 137.
1153. Gould, Eric P., The bone changes occurring in v. Recklinghausen's disease. Quart Journ. Med. 11, 221, 1918.
1153a. Weiss, R. S., von Recklinghausen's disease in negro. Curvature of spine. Arch. Derm. Syph. 3, 44, 1921.
1153b. Comby, J., Bull. soc. méd. hôp. 45, 382, 1921.
1154. Hanau, A., Bericht über die Knochen bei Osteomalazie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 497, 1892; Fortschr. d. Med. No. 7, 1892.
1155. Wild, C. R., Anatomische Untersuchungen über das puerperale Osteophyt. Dissert. Lausanne 1901.
1156. Scott, Agnes C., Calcium content of the urine and blood with reference to its variation in the condition of osteomalacia. Ind. Journ. Med. 4, 169, 1916.
1157. Zunz, Leo, Stoffwechselversuche bei der Osteomalazie. Arch. Gynäkol. 99, 145.
1157a. Elfer, A. und J. Kappel, Z. Exp. Path. Ther. 21, 104, 1920.
1157b. Hutchinson, H. S. and P. T. Patel, Etiology of osteomalacia in Bombay. Glasgow Med. J. 95, 241, 1921.
1158. Luzzatti, F., Spasmophilia in children. Policlin. 26, 769, 1919.
1159. Stheehman, H. A., and A. K. W. Arntzenius, Signs of calcium deficiency. Ned. Tijdskr. v. Genesk. 1, March 27, 1030, 1920.
1160. Cybulski, Über den Ca-Stoffwechsel der tetaniekranken Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5, No. 8, 1906.
1161. Pepper, O. H. Perry, Disorders of nutrition and metabolism. Progressive Med. June 1918.
1161a. Rohmer, P. and P. Vonderweidt, Traitment de spasmophilie. Nourrisson 9, 87, 1921.
1161b. Scherer, C. A., Manifestations of the spasmophilic diathesis in older children. Minn. State Med. Ass. Aug. 24—26, 1921; J. A. M. A. 77, 966, 1921.
1162. Thiemich, Über die Behandlung der Krämpfe im frühen Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. No. 12, 537, 1913.
1163. Petrone, G. A., and C. Vitale, Infantile spasmophilia and the parathyroid gland. La pediatria 20, 16.
1163a. Pincherle, M., und B. Maggesi, Riv. clin. ped. 18, 577, 1920.
1164. Takasu, K., Spasmophile Dyspepsie bei natürlicher Ernährung. Säuglingskakke. Jahrb. f. Kinderheilk. 80, No. 5, 1914.
1165. Klose, E., Altersgrenzen für Spasmophilie. Arch. f. Kinderheilk. 67, 439, 1919.
1166. Blühdorn, K., Schicksal der Kinder mit Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 92, 294, 1920.
1167. Faas, Jakob, Graviditätstetanie. Diss. Erlangen 1913.
1168. Guthrie, Tetany in Garrod, Batten, Thursfield. Diseases of children p. 679.
1169. Lust, F., Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. No. 23, 1087, 1913.
1169a. Bossert, O., und R. Gralka, Myographie der Spasmophilie. Jahrb. für Kinderh. 94, 145. 1921.
1170. v. Meysenbug, L., Spasmophilia and vitamines. Amer. Journ. Dis. Childr. 20, 206, 1920.
1170a. Jeppson, J., und K. D. af Klercker, Phosphate bei der Spasmophilie. Z. f. Kinderh. 28, 71, 1921.
1170b. Ibrahim, J., Deutsch. med. Wochenschr. 46, 1359, 1920.
1171. Bossert, O., Ödem bei der Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 92, 121, 1920.
1172. Howland, John, and W. McKim Marriott, Observations on the calcium content of the blood in infantile tetany and on the effect of treatment with calcium. Bull. Johns. Hopk. Hosp. 29, 235, 1918; Quart. Journ. Med. 11, 289, 1918.
1172a. Elias H., und E. A. Spiegel, Tetanie. Wien. Arch. inn. Med. 2, 447, 1921.

1172b. Tisdall, F. F., B. Kramer and J. Howland, The concentration of sodium and potassium as compared with that of calcium and magnesium in the serum of patients with active infantile tetany. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 252, 1921.
1173. Stheehman and Arntzenius, Calcium level in the blood. Ned. Tijdskr. v. Gen. Apr. 3, 1168, 1920.
1173a. v. Meysenbug, L., Studies in spasmophilia II. Electrical reactions of older children. Amer. J. Dis. Childr. 20, 539, 1920; III. Blood, calcium and calcium therapy in older children with Thiemich's sign. Ibid. 21, 150, 1921.
1174. Fletcher, Almon, Some considerations in the study of infantile tetany, with report of a case. Arch. internal. Med. 16, 383, 1915.
1175. Liefmann, Else, Die Azetonausscheidung im Harn von gesunden und spasmophilen jungen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 77, 125, 1914.
1176. Sharpe, John Smith, The guanidine content of feces in idiopathic tetany. Biochem. Journ. 14, 46, 1920.
1177. Hoobler, B. Raymond, Calcium-magnesium-phosphorus balance in children subject to convulsive disorders. Amer. Ped. Soc. May 31—June 2, 1920; Journ. Amer. Med. Ass. 75, 199, 1920.
1177a. Bolten, G. C., Electrical responses with fragilitas ossium. Ned. Tijdsr. v. Gen. 1, 952, 1921.
1178. Brown, Alan, and Almon Fletcher, The etiology of tetany. Metabolic and clinical studies. Amer. Journ. Dis. Childr. 10, 313, 1915.
1179. Stheehman, H. A., Spasmophilia in children over three. Ned. Tijdskr. v. Gen. No. 14, April 1, 1145, 1916.
1180. Brown, A., J. F. MacLachlan and R. Simpson, Effect of intravenous injection of Ca in tetany and influence of cod-liver oil and phosphorus in relation to calcium in blood. Amer. Journ. Dis. Childr. 19, 413, 1920.
1180a. Huldschinsky, K., Zeitschr. f. Kinderh. 26, 207, 1920.
1181. Czerny in Czerny-Keller, Handbuch d. Kinderkrankheiten. Deutike, Wien-Berlin. 1906ff.
1181a. Bloch, C. E., Diseases of infants due to prolonged feeding with excess of carbohydrates. Brit. Med. J. I, 293, 1921.
1182. Rietschel, Über Mehle und Mehlfütterungen bei Säuglingen und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr. 34, 826, 1908.
1183. Noeggerath, Zwei Fälle von Mehlnährschaden beim Säugling. Berl. klin. Wochenschr. 44, 1423, 1907.
1184. Bogen, Über Mehlnährschaden. Deutsche med. Wochenschr. 35, 326, 1909.
1185. Grüneberg, Nährschäden im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 55, 140, 1908.
1186. Langstein, L., Jahreskurs f. ärztl. Fortb. 3, 24, 1913.
1187. Meyer, L. F., Idiopathische Ödeme im Säuglingsalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 17.
1188. Rietschel, Mehlnährschaden. Münch. med. Wochenschr. No. 19—26, 1918.
1189. Benjamin, Mehlnährschaden. Z. f. Kinderheilk. 10, 216, 1914.
1190. Keller, Mehlkinder. Berl. klin. Wochenschr. No. 36, 1906.
1191. Steinitz und Weigert, Über den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlehydraten auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Hofm. Beitr. 6, 206, 1905.
1192. Salge, Ein Beitrag zur Pathologie des Mehlnährschadens der Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. 58, 1915, 1911.
1193. Abt, D. A., Injuries produced by starch. Journ. Amer. Med. Ass. 61, 1275.
1194. Cautley, Atrophia. Diseases of Children, Garrod, Batten & Thursfield. London 1913.
1195. Frank, A., und K. Stolte, Mehlnährschaden. Jahrb. f. Kinderheilk. 78, 167, 1913.
1196. Hohlfeld, Rohe Milch als Säuglingsnahrung. Jahrb. f. Kinderheilk. 12, H. 1, 1905.
1197. Bendix, B., Chronic digestive disturbances of infancy. Jacobi's Diseases of Children. Appleton. New York 1910.
1198. Morse, J. L., and F. B. Talbot, Diseases of nutrition and infant feeding. II. Ed. Macmillan. 1920, p. 28.

1199. Péhu, Alimentation des enfants malades. Paris 1908.
1200. Moro, Karottensuppe bei Ernährungsstörungen des Säuglings. Münch. med. Wochenschr. 55, 1637, 1908.
1201. Stark, Morris, Some studies on the deficiency diseases of infancy and childhood: interrelation, prophylaxis, and management. Amer. Med. 11, 762, 1916.
1202. Aron und Samelson, Karottenextrakt in Säuglingsernährung. Deutsche med. Wochenschrift 46, 772, 1920.
1202a. McClendon, J. F., and J. P. Sedgwick, Powdered spinach and sea salts in diets of adults and infants. Proc. Soc. Biol. Chem.; J. Biol. Chem. 46, XXVII, 1921.
1202b. Aron Hans, Beiträge zur Frage der Wirkung und Verwertung der Mehle bei der Ernährung des Säuglings. Jahrb. f. Kinderh. 42, 82, 1920.
1203. Kohlbrugge, Über die Gärungskrankheiten. Zentralbl. f. Bakt. I, 60, 223, 1911.
1204. Holt, Courtney, and Fales, The effect of cod liver oil in a case of "Intestinal infantilism". Amer. Journ. Dis. Childr. 14, 222, 1917.
1205. Weill et Mouriquand, Lyon méd. No. 6, 125, 1916.
1206. Daniels, Byfield and Loughlin, The role of the antineuritic vitamine in the artificial feeding of infants. Amer. Journ. Dis. Childr. 18, 546, 1919.
1207. Eddy, W. H., and J. C. Roper, The use of pancreatic vitamine in cases of infant malnutrition. Proc. Exp. Biol. Med. 14, 52, 1916; Amer. Journ. Dis. Childr. 14, 189, 1917.
1208. Friedberg, E., und C. Noeggerath, Fettfreie Brustmilch. Arch. f. Kinderheilk. 68, 195, 1920.
1209. Salge, Über Säuglingsatrophie und Resorption. Münch. med. Wochenschr. 54, 41, 1907.
1210. Bahrdt, H., und F. Edelstein, Energie- und Stoffwechsel im atrophischen Säugling. Z. f. Kinderheilk. 12, 15, 1914.
1211. Utheim, K., Study of blood and its circulation in normal infants and in infants suffering from chronic nutritional disturbances. Amer. Journ. Dis. Childr. No. 5, 366, 1920.
1212. Mattill, P. M., K. M. Mayer and L. W. Sauer, Dextrose tolerance in atrophic infants. Ibid. 19, 42, 1920.
1213. Gladstone, H. B., Fruit juices for atrophic infants. Practit. 97, 472, 1916.
1213a. Marfan, A. B., Nourrisson. 9, 65, 1921.
1214. Czerny, A., Monatsschr. f. Kinderheilk. 4, 1, 1906; 6, 1, 1908; 7, 1, 1909.
1215. Schippers, J. C., Fat content of blood. Ned. Tijdskr. v. Genesk. 2, 1081, 1910.
1215a. Marfan, A. B., Pathogenesis of athrepsia. Nourrisson, 9, 193, 1921.

Literatur zur Ernährung des Menschen.

1216. Gigon, Alfred, Krankheiten mit gestörtem Stoffwechsel. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 49, 1529, 1919.
1217. Grumme, D., Der Nährwert der Proteine. Therapeut. Monatsh. No. 1—3, 1919.
1218. Hindhede, M., Adequate protein minimum in dietaries. Ugeskr. for Laeger. 79, No. 13-14-15, 1917.
1219. Derselbe, The protein minima on a bread diet. Skand. Arch. Physiol. 31, 259, 1914; 4. Rep. on protein minima with bread diet. Copenhagen, Jacob Lund, 1914.
1220. Derselbe, Ernährungsversuche mit Gerstenwassergrütze. Skand. Arch. Physiol. 35, 294, 1917.
1221. Derselbe, Fett in menschlicher Ernährung. Molk.-Ztg. 28, 152, 1918; Fettminimum. Skand. Arch. Physiol. 39, 78, 1919.
1222. Bang, S., Minimum ration of fat. Ugeskr. for Laeger. 80, 105, 1918.
1222a. McCollum, E. V., Nina Simmonds and H. T. Parsons, Supplementary protein values in foods. I—V, J. Biol. Chem. 47, 111, 139, 175, 207, 235, 1921.
1223. Neumann, R. O., Kriegsnahrung in Bonn im Winter 1916—17. Vierteljahrschr. für ger. Med. 57, 1, 1919.
1224. Döllner, Hungerödem. Münch. med. Wochenschr. No. 20, 1917.

1225. Kraszewski, Arch. Hyg. 86, 54, 1916.
1226. Jansen, W. H., Untersuchungen über die Stickstoffbilanz bei kalorienarmer Nahrung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 124, 1, 1917.
1227. Sherman, H. C., The protein requirements of maintenance in man. Proc. Nat. Acad. Sci. 6, 38, 1920.
1228. Taylor, A. E., Condition of diet and nutrition in the Internment Camp at Ruhleben. London. Govern. Publ. 1916.
1229. Benoit, Alb., Compt. rend. soc. biol. 82, 151, 1919.
1230. Botazzi, F., Food requirements. Rif. med. 34, 461, 1918.
1231. Kruse und Hintze, Münch. med. Wochenschr. 67, 445, 1920,
1232. Praußnitz, W., Minimum-Nahrungsbedürfnis des Menschen. Ibid. 67, 696, 1920.
1233. Stille, Ernährungslehre und Kriegsernährung. Schweitzer & Co. 1917.
1234. Funk, Lyle, and McCaskey, The nutritive value of yeast, polished rice and white bread, as determined by experiments on man. Journ. Biol. Chem. 27, 173, 1916.
1235. Hawk, P. B., C. A. Smith and R. D. Holder, Baker's yeast as food for man. Amer. Journ. Physiol. 48, 199, 1919.
1236. Rutgers, J., Haben vegetabilische Eiweißstoffe den gleichen Nährwert für den Menschen wie die animalischen? Z. f. Biol. 24, 351, 1888.
1237. Boruttau, H., Wie wird pflanzliches Eiweiß im Tierkörper verwertet? Biochem. Z. 69, 225, 1915; 82, 196, 1917.
1238. Botazzi, F., Importance des protéines et des graisses d'origine animal dans la nutrition de l'homme. Bull. soc. d'hyg. alim. 7, 179, 1919.
1239. Röse, C., und Ragnar Berg, Abhängigkeit der Eiweißbedürfnisse von dem Stoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. 65, 1011, 1918.
1240. Hart, E. B., and H. Steenbock, At what level do the proteins of milk become effective supplements to the proteins of cereal grain. Journ. Biol. Chem. 42, 167, 1920.
1241. Maignon, F., Compt. rend. soc. biol. 82, 398, 1919.
1242. Grafe, E., Deutsch. Arch. f. klin. Med. 113, 1.
1243. Emmett, A. D., Polyneuritis as influenced by the amount of proteins and carbohydrates present. Amer. Chem. Soc. Chicago. Sept. 6—10, 1920; Science 52, 566, 1920. Vgl. auch Osborne und Wendel, Results of feeding experiments with mixtures of foodstuffs in unusual proportions. Nat. Acad. Sci Wash. April 26, 1921; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 136, 1921; Growth on diets containing more than 90% protein. Ibid. 18, 167 1921.
1244. Tachau, Paul, Versuche über einseitige Ernährung. I. Mitt. Biol. Z. 65, 253, 1914; II, 67, 338, 1914.
1245. Haupt, Hugo, Chem. Ztg. 43, 134, 142, 1919.
1246. Mason, C. C., German nutrition 1914—19. Bull. Johns. Hopk. Hosp. 31, 66, 1920.
1247. Bornstein, K., Berl. klin. Wochenschr. 56, 968, 1919.
1248. Zuntz, N., und A. Löwy, Einfluß der Kriegsnahrung auf den Stoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 53, 825, 1916; Biochem. Z. 90, 244, 1918.
1249. Rosental, F., Deutsche med. Wochenschr. 45, 570, 1919.
1250. Hoffmann, H., Arch. Gynäkol. 110, 451, 1919.
1251. Jahreiß, Münch. med. Wochenschr. 66, 1421, 1919.
1252. Bloch, Untersuchung der unterernährten deutschen Kinder. Münch. med. Wochenschr. 67, 1062. 1920.
1252a. Kaupe, W., Muttermilch und Krieg. Monatsschr. f. Kinderheilk. 15, 83, 1918.
1253. Abderhalden, E., Münch. med. Wochenschr. Okt. 3, 1919.
1254. Pfaundler, M., Über Körpermaße von Münchener Schulkindern während des Krieges. Münch. med. Wochenschr. 1, 859, 1919.
1255. Blanton, S., Mental and nervous changes in the school children of Trier, Germany, caused by malnutrition. Mental. Hyg. 3, 343, 1919.
1256. Demoor, Bull. acad. roy. méd. belge. 29, 37, 1919; Demoor, J., et A. Slosse, Ibid. 30, 457, 1920.

1256a. Duthoit, Raoul, Ibid. 30, 141, 1920.
1257. Nobécourt, P., Presse méd. 27, 653, 1919.
1258. Fronczak, F. E., Poland in World War from medical aspect. New York Med. Journ. 111, 59, 1920.
1259. Rosenfeld, G., Z. f. inn. Med. 41, 305, 1920.
1260. Berg, Ragnar, Volksernährung im Kriege. Blätt. f. biol. Med. Sept. 1917.
1261. Thoms, Pharm. Ztg. 64, 295, 1919.
1262. Osborne und Mendel, Growth upon diets poor in true fats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Nov. 17, 1920; Journ. Biol. Chem. 45, 145, 1920; 45, 277, 1921.
1262a. Drummond, J. C., Nutrition on diets practically devoid of fat. Proc. Physiol. Soc. July 10, 1920; Journ. Physiol. 44, XXX, 1920.
1263. Hindhede, M., Nahrungsmittelverbrauch dänischer Familien. Münch. med. Wochenschr. No. 28, 948, 1915; Deutsche med. Wochenschr. No. 45, 1236, 1919; Lessons from war restrictions in food. Ugeskr. for Laeger. 81, 183, 1919.
1264. Kuczynski, R., und N. Zuntz, Unsere bisherige und unsere zukünftige Ernährung im Kriege. Vieweg, 1915.
1265. Hindhede, The influence of the rationing on the health. Report to the minister of the interior. Kopenhagen 1920. The effect of restriction during the war on mortality in Copenhagen. Journ. Amer. Med. Ass. 74, 381, 1920.
1266. Neuhaus, Behandlung der Fälle durch Kriegsnahrung entstanden. Deutsche med. Wochenschr. No. 25, 1917.
1267. Nilsson, A., Z. f. Gynäkol. 44, 876, 1920.
1268. Gessner, W., Der Krieg und die puerperale Eklampsie. Ibid. 44, 570, 1920.
1269. Momm, Münch. med. Wochenschr. 67, 783, 1920.
1270. Klotz, Z. f. Kinderheilk. 26, 150, 1920.
1271. Zernik, F., Kriegsernährung und Arzneimittelwirkung. Deutsche med. Wochenschr. Juli, 31, 858, 1919.
1272. Kieffer, O., Einfluß des Krieges auf Lungentuberkulose. Z. f. Tuberk. 32, 65, 1920.
1273. Report of the Registrar General. for 1917. Brit. Med. Journ. May 10, 1919.
1274. Rumpel, Kriegswirkung auf die Ernährungsverhältnisse, Morbidität und Mortalität. Deutsche med. Wochenschr. Juni 19, 1919.
1275. Elias, H., und R. Singer, Diabetes mellitus und Kriegsernährung. Deutsche med. Wochenschr. 46, 561, 1920.
1276. Seefelder, R., Einfluß des Krieges auf Augenkrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. 32, 1245, 1919.
1277. Harris, Seale, Food conditons and nutritional disturbances in Europe. With some remarks on the etiology of pellagra. South. Med. Journ. 12, 294, 1919.

Literatur zur Pellagra.

1278. Bouchard, Ch., Recherches nouvelles sur la pellagre. Paris 1862.
1279. Roussel, Théophile, Traité de la pellagre et des pseudopellagres. Paris 1866.
1280. Marie, A., La pellagre. Paris, Giard & Brière, 1918.
1281. Roberts, Steward R., Pellagra. London, Henry Kimpton, 1912.
1282. Schilling, V., Pellagra. Spez. Path. u. Ther. f. inn. Krankh. Kraus-Brugsch. II a, 72, 1915.
1283. Niles, G. M., Pellagra; an American problem. 2. Ed. Saunders Co. 1917.
1284. Harris, H. F., Pellagra: a study of its etiology, pathology and treatment, Macmillan, 1919.
1285. Weiss, E., La pellagra nel Tirolo meridionale e l'azione del governo contro la stessa. Riv. pell. 13, 90, 1913; Österr. Sanitätsw. 26, 309, 1914.
1286. Sambon and Chalmers, Pellagra in British Islands. Brit. Med. Journ. p. 1093, 1913.
1287. Box and Mott, Fatal pellagra in two English boys, with the result of the pathological investigation in one case. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 6, No. 5, 1913.

1288. Low, R. C., and H. Yellowlees, Case of pellagra. Edinb. Med. Journ. 25, 315, 1920.
1289. Pinault, L. G., Pellagra. Journ. Can. Med. Ass. 6, 228, 1916.
1290. Rolph, F. W., Ibid. 6, 328, 1916.
1291. Lavinder, The prevalence and geographical distribution of pellagra in the U. S. U. S. Publ. Health Rep. Dec. 13, 1912; 28, 1555, 1913.
1292. Petersen, Pellagra. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 2096, 1917.
1293. Deeks, W. E., Pellagra in the Canal Zone. Med. Rec. 81, 566, 1912; South. Med. Journ. 9, 123, 1916.
1294. Tuttle, H. K., Pellagra in Chile. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 2105, 1917.
1295. McDonald, W. M., Pellagra in Antigua. Lancet 188, 127, 1915.
1296. Nicholls, L., Tropical pellagra. Journ. Trop. Med. Hyg. 15, 241, 1912.
1297. de Kock, P. J., und C. Bonne, Pellagra in Surinam. Ned. Tijdskr. v. Gen. 2, 965, 1920.
1298. Roberts, S. R., Types and treatment of pellagra. Journ. Amer. Med. Ass. 75, 21, 1920.
1299. Siler and Garrison, Amer. Journ. Med. Sci. 146, 42, 238, 1913.
1300. Grimm, Pellagra: some facts in its epidemiology. Journ. Amer. Med. Ass. 60, 1423, 1913.
1301. Wellman and Sparkes, On "winter cases" of pellagra. Journ. Trop. Med. Hyg. 15, 131, 1912.
1302. Snyder, J. R., Pellagra in children. Amer. Journ. Dis. Children. 4, 172, 1912.
1303. Weston, W., Pellagra in early childhood. Ibid. 7, 124, 1914.
1304. Voegtlin, C, and R. H. Harries, The occurrence of pellagra in nursing infants, with observations on the chemical composition of the human milk from pellagrous mothers. Hyg. Lab. Bull. Wash. 116, 73, 1920.
1305. Byfield, A. H., Polyneuritic syndrome resembling pellagra acrodynia, seen in young children. Amer. Journ. Dis. Childr. No. 5, 347, 1920.
1305a. Zahorsky, J., Two cases of pellagra or acrodynia in children. Miss. State Med. Ass. J. 18, 153, 1921.
1306. Murphy, W. A., Pellagra in children. Arch. Ped. 34, 254, 1917.
1307. Goldberger, Joseph, The etiology of pellagra. The significance of certain epidemiological observations with respect thereto. U. S. Publ. Health Rep. 29, 1683, 1814.
1308. Wood, Edward J., The diagnosis of pellagra. Arch. Diagn. 10, 139, 1917.
1309. Johnson, Zit. nach Roberts: Pellagra (1281).
1310. Givens, M. H., Chemical analysis of the stomachal content of 100 pellagrins. Amer. Journ. Med. Sci. 155, 221, 1919.
1311. Siler, J. F., Discussion on pellagra. II. Pan-Amer. Sci. Congr. Wash. 1915-16; Proc. X, 12, 18, 1917.
1312. Lynch, Pellagra. South. Med. Journ. 10, 286, 1917.
1313. Gurd, Pellagra. J. Exp. Med. 13, 98, 1911.
1314. Goldberger, J., Pellagra and a method of prevention. Journ. Amer. Med. Ass. 66, 471, 1916.
1315. Deiaco, Pius, Über Lokalisation und Natur der pellagrösen Hautsymptome. Wien. klin. Wochenschr. 20, 967, 1907.
1316. Merk, Ludwig, Die Hauterscheinungen bei Pellagra. Innsbruck. S. 24, Fig. 6, 1909.
1317. Crosby, C. E., Pellagra with erythema of scrotum as initial skin manifestation. Journ. Amer. Med. Ass. 68, 1403, 1917.
1318. Findlay, G. M,, Study of the leucocyte changes in pellagra compared with those occurring in beriberi. J. Path. Bact. 23, 480, 1020.
1319. Sandy, Amer. Journ. Insanity. 73, 609, 1917.
1320. Miller, R. S., and A. C. Ismail, Pellagra and pellagra psychoses. Lancet. Oct. 16, 788, 1920.
1321. Chalmers, A. J., Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 6, 163, 1913.
1322. Bardin, J., Note on the differencial blood counts in three cases of pellagra. Old. Dom. Journ. Med. and Surg. 17, July 1913.

1323. Nagamatsu, T., Pellagra-like disease. Hifukwa, Hitsunyokwa Zasshi 17, 49, 1917.
1324. Lorenz, W. F., The cerebrospinal fluid in pellagra. Publ. Health Rep. 29, 2360, 1914.
1325. Lombroso, La pellagra. Torino 1892.
1326. Babes und Sion, Zit. nach Roberts Pellagra (1281).
1327. Calhoun, Ophtalm. Rec. 26, 68, 1917.
1328. Beeson, Chas. E., The thyroid gland in pellagra. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 2129, 1914.
1329. Modinos, P., Bull. soc. méd. des hôp. de Paris. Avril. 6, 640, 1916.
1330. Wilson, Appendix to report No. 2 on a pellagra epidemic at Armenian refugees camp. Port Said Publ. Health Dep. Egypt. 1916.
1331. Morse, Plinn F., The general pathology of pellagra, with special reference to findings in the thyroid and adrenals. Journ. Lab. Clin. Med. 1, 217, 1916.
1332. Koch, Mathilde L., and C. Voegtlin, Chemical changes in the central nervous system in pellagra. Hyg. Lab. Bull. 103, 51, 1916.
1333. Ridlon, J. R., Pellagra. Laboratory examination in connection with the disease. U. S. Publ. Health Serv. No. 339, 1916.
1334. Murlin, John R., The amino acid fractions and hippuric acid in the urines of pellagrins. Hyg. Lab. Bull. 116, 45, 1920.
1335. Lewis, Robert C., The chemical composition of the blood of pellagrins. Ibid. 116, 37, 1920.
1336. Jobling, J. W., and E. S. Maxwell, Alkali reserve in the blood of pellagrins. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 2026, 1917.
1337. Sullivan, M. X., and R. E. Stanton, Alkali reserve in pellagra. Arch. Internal Med. 26, 41, 1920; Sullivan, Alkali tolerance in pellagra. J. A. M. A. 76, 1002, 1921.
1338. Sullivan, Proc. Soc. Amer. Biol. Chem.; Journ. Biol. Chem. 41, LXX, 1920; Sullivan and K. K. Jones, The saliva in pellagra. Ibid. 41, LXX, 1920; Publ. Health Rep. May 16, 1919.
1338a. Sullivan, M. X., and P. R. Dawson, Sulfocyanate content of saliva and urine in pellagra. J. Biol. Chem. 45, 473, 1921.
1339. Myers, Victor C., and M. S. Fine, Metabolism in pellagra. Amer. Journ. Med. Sci. 114, 705, 1913.
1340. Nicolaidi, Untersuchungen über Ernährungsbilanz der Pellagrösen. Riv. stiinz. med. 9, No. 6, 1913.
1341. Albertoni, C., e P. Tullio, L'alimentazione maidica nel sano e nel pellagroso. R. Acad. scienze Bologna. 11 Jan. 1914.
1342. Hunter, A., Givens and Lewis, Preliminary observations of metabolism in pellagra. U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Lab. Bull. 102, 39, 1916.
1343. Boyd, F. D., Pellagra. Edinb. Med. Journ. 24, 366, 1920.
1343a. Sullivan, M. X., R. E. Stanton and P. R. Dawson, Metabolism in pellagra: Study of urine. Arch. Internal Med. 27, 387, 1921.
1344. Viswallingam, A., Etiology of pellagra. Journ. Trop. Med. Hyg. 23, 46, 1920.
1345. Sheppard, S. W., The etiology of pellagra. Brit. Med. Journ. 1773, 1912.
1346. Stannus, Pellagra in Nyasaland. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 5, 112, 1912; 7, 32, 1913; Ann. Med. Rep. Nyasaland 1913; Trop. Dis. Bull. 4, 444, 1914.
1347. Schüffner und Kuenen, Die gesundheitlichen Verhältnisse des Arbeiterstandes des Sebembah-Maatchappy. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16, 277, 1912.
1348. Nightingale, Zeism or pellagra? Brit. Med. Journ. 300, 1914.
1349. Edwards, C. R., Peripheral neuritis in Jamaica. Journ. Trop. Dis. Hyg. 19, 53, 1916.
1350. Weiß, Österr. Sanitätswesen 24, 497, 1912.
1351. Alpago-Novello, Pellagra nel provincia di Belluno. Riv. pell. ital. 13, 67, 1913.
1352. Wood, Edward J., Vitamine solution of the pellagra problem. Journ. Amer. Med. Ass. 66, 1447, 1916; Soc. Trop. Med. Hyg. London. May 14, 1920; Lanc. 1166, 1920.
1353. Blosser, R., Sugar-cane products as a cause of pellagra in the South. Journ. Amer. Med. Ass. 64, 543, 1915.

1354. Jobling, J. W., and W. Petersen, The epidemiology of pellagra in Nashille. Journ. Inf. Dis. 18, 501, 1916; 21, 109, 1917.

1355. Babes, Pellagre. Bull. sect. sci. de l'acad. roumaine. Nov. 28, 1918.

1356. Camurri, Einige Betrachtungen über die Pathogenese und die Bekämpfung der Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 53, 438, 1910.

1357. Devoto, L., Ätiologie und Klinik der Pellagra. Wien. med. Wochenschr. No. 1, 1913.

1358. Wilson, Rep. of comm. appointed by the Direct. Med. Serv. Egypt. Exp. Force, regarding the prevalence of pellagra among Turkish prisoners of war. Journ. Roy. Med. C. 33, 426, 508; 34, 70, 1918.

1359. Boyd, F. D., and P. S. Lelean, Rep. of comm. of inquiry regarding the prevalence of pellagra among Turkish prisoners of war. Alex. Egypt. Dec. 31, 1918.

1360. Lelean, P. S., Pellagra. Soc. Trop. Med. Hyg. May 14, 1920; Lanc. May 29, 1166, 1920.

1361. Goldberger, J., G. A. Wheeler and E. Sydenstricker, Study of the diets of nonpellagrous and pellagrous households. Journ. Amer. Med. Ass. 71, 944, 1918; U. S. Publ. Health Rep. 35, 648, 1920; Arch. Internal Med. 25, 451, 1920.

1361a. Dieselben, Study of the relation of family income and other econosic factorm to pellagra incidence in seven cotton-mill villages of South-Carolina in 1916. Publ. Health Rep. 35, 2673, 1920.

1362. Sydenstricker, Edgar, The prevalence of pellagra. Its possible relation to the rise in the cost of food. U. S. Publ. Health Rep. No. 308, 1915.

1362a. Wheeler, G. A., Pellagra in the mountains of Yancey Co. N. C. U. S. Publ. Health Rep. Nr. 619, 1920.

1362b. Lustig, A., e A. Franchetti, Commissioni ministeriale per lo studio della pellagra. Studi ed osservazioni sulla pellagra. Lo Sperimentale 75, Luglio-dicembre 1921.

1363. Sullivan and Jones, The chemical composition of the Rankin Farm pellagra-producing experimental diets. Hyg. Lab. Wash. Bull. 120, 117, 1920.

1364. Sullivan, M. X., Ibid. p. 127, 141.

1365. Goldberger, The pellagra outbreak in Egypt. Lanc. II, 41, 1920.

1366. Royer, Zit. nach Royer. New Orl. Med. Surg. Journ. 66, 718, 1914.

1367. Kleiminger, Z. ges. Neur. u. Psych. 16, H. 5, 1913.

1368. Lorenz, W. F., The treatment of pellagra. U. S. Publ. Health Rep. 29, 2357, 1914.

1369. Elebash, C. C., Treating the gastro-intestinal tract in pellagra. South. Med. Journ. 7, 447, 1914.

1370. Allison, W. L., Texas State Journ. Med. 10, 123, 1914.

1371. Sylvester, R. E., Pellagra. South. Med. Journ. 7, 449, 1914.

1372. Bravetta, Eugenio, Riv. pell. ital. 15, 43, 1915.

1373. Willets, South. Med. Journ. 8, 1044, 1915.

1374. Ridlon, Pellagra. U. S. Publ. Health Rep. No. 353, 1916.

1375. Goldberger, C. H. Waring and D. G. Willets, The treatment and prevention of pellagra. U. S. Publ. Health Rep. No. 228, No. 307, 1906; Goldberger, Ibid. No. 461, 1918.

1376. Voegtlin, M. H. Neill and A. Hunter, The influence of vitamines on the course of pellagra. Hyg. Lab. Bull. No. 116, 1920; Voegtlin, Harvey Lecture. Jan. 24, 1920; Voegtlin, Recent work on pellagra. U. S. Publ. Health Rep. No. 597, 1920.

1377. Sherman, Proc. Amer. Publ. Health Ass.; Amer. Journ. Publ. Health 10, 86, 1920.

1378. Siler, J. F., P. E. Garrison and W. J. Mac Neal, Further studies of the Thompson-McFadden Comm. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 1090, 1914; MacNeal, W. J., Pellagra. Amer. J. Med. Sci. 161. 469, 1921.

1378a. Bory, L., Pellagra. Progrès méd. 35, 461, 1920.

1378b. Tanner, W. F., and G. L. Echols, The occurence of pellagra in patients apparently receiving an ample diet. J. A. M. A. 76, 1337, 1921.

1379. Boyd, F. D, Qualitative problems of food supply. Lanc. 197, 934, 1919.

1380. Roaf, Ibid.



1381. Bigland, A. D., Pellagra outbreak in Egypt. I. Pellagra among Ottoman prisoners of war. Lanc. I, 947, 1920.
1382. Enright, J. I., II. Pellagra among German prisoners of war: food factor in disease. Ibid. 998, 1920.
1383. Eckles, C. H., L. S. Palmer and W. O. Swett, Factors influencing the composition of milk. Miss. Agr. Exp. Sta. Bull. 168, 38, 1919.

Literatur zur Sprue.

1384. Van der Scheer, Aphtae tropicae. Handb. d. Tropenk. von Mense. Bd. II, S. 1.
1385. Thin. Psilosis (Sprue) 2nd Ed. London 1897.
1386. Brown, W. C., Sprue and its treatment. London 1908.
1387. Begg, Sprue, its diagnosis and treatment. London 1912.
1388. Wood, Edward J., The recognition of tropical sprue in the United States. Amer. Journ. Med. Sci. 110, 692, 1915; Journ. Amer. Med. Ass. 73, 165, 1919.
1389. Boyd, M. F., Is sprue endemic in South? South. Med. Journ. 13, 229, 1920.
1390. Sturtevant, M., Tropical sprue in New York. New Jersey. Med. Soc. Journ. 17, 44, 1920.
1391. Hiatt, H. B., and W. Allan, Notes on cases of sprue invalided from the tropics; will it become endemic here? Journ. Amer. Med. Ass. 58, 395, 1914.
1391a. Simon, S. K., Sprue: its prevalence in the South. South. Med. J. 14, 255, 1921.
1392. Bahr, P. H., Researches on sprue. Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. 7, 161, 1914.
1393. Halberkann, J., Harn- und Fäcesuntersuchung bei der Sprue. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 20, 225.
1393a. Brown, T. B., The absence of pancreatic secretion in sprue and the employment of pancreatic extract in the treatment of this disease. Amer. J. Med. Sci. 161, 501, 1921; Bull. Johns Hopk. Hosp. 26, 289, 1916.
1394. Bassett-Smith, P. W., Sprue associated with tetany. Lanc. I, 178, 1919.
1395. Barach, A. L., and H. A. Murray, Tetany in a case of sprue. Journ. Amer. Med. Ass. 74, 786, 1920.
1395a. Sitt, E. B., Diagnostics and treatment of tropical diseases. Philadelphia p. 245, 1914.
1396. Schmitter, F., Sprue treated by emetine hydrochloride. Milit. Surg. 34, 330, 1914.
1397. Mühlens, P., Behandlung bedrohlicher Zustände bei Tropenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 40, 1249, 1914.
1398. Simon, Sidney K., Sprue. South. Med. Ass. Meeting. Nov. 15—18, Louisville Ky., 1920.
1398a. Castellani, A., Treatment of sprue by massive doses of sodium bicarbonate. Brit. Med. J. I. 338, 1921.
1399. Wegele, Über die diätetische Behandlung gewisser Formen chronischer Diarrhöen, speziell von „Indian Sprue". Med. Klin. 9, 866, 1913.
1400. Low, G. C., Arthritis in sprue. Journ. Trop. Med. Hyg. 17, 1, 1914.
1401. Cantlie, Some recent observations on sprue. Brit. Med. Journ. II, 96, 12, 1913.
1402. Conran. P., Meat diet in sprue. Ibid. II, 206, 1920.
1403. Cantlia, The diet in sprue. Journ. Trop. Med. Hyg. 9, 277, 1906.
1403a. Bovaird, David, A study of tropical sprue, or psilosis. J. A. M. A. 77, 753, 1921.
1404. Michael, Carl, A study of toxins and the serological reactions in sprue. Journ. Amer. Med. Sci. 154, 171, 1917.
1405. Ashford, Zit. nach Siler (1311); Bailey, K., Diet in sprue. Porto Rico Med. Ass. Bull. 15, 22, 1921.
1406. Stewart, Charles E., The probable identity of pellagra and sprue. Trans. 17 Intern. Congr. Med. London, Sect. 21, Trop. Med. Part. II, 125, 1913.
1406a. Heaton, T., Etiology of sprue. Ind. Journ. Med. Res. 7, 810, 1920.
1407. Werner, H., Skorbutsymptome bei Sprue. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. No. 7, 1914.
1408. Leede, Ein Fall von Sprue durch Erdbeeren gebessert. Z. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 75, 578, 1913.

Literatur zum Hungerödem.

1409. Sticker, Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. Springer, Berlin 1916.
1410. Prinzing, Epidemics resulting from wars. Oxford Univers. Press 1916.
1411. Maliwa, Wien. klin. Wochenschr. 30, 1477, 1917.
1412. Wheeler, War edema. Brit. Med. Journ. No. 2, 1902.
1413. Digby, The famine campaign in Southern India. 1876—77.
1413a. McLeod, K., Epidemic dropsy in Calcutta. Ind. Med. Gaz. 16, 148, 1881.
1414. Patterson, A. H., Starvation edema. Med. Rec. Nov. p. 715, 1899.
1415. Landa, Deficiency edema. Gaceta med. Mexico. 11, 67, 1917.
1416. Rumpel, Kriegsödem. Münch. med. Wochenschr. No. 30, 1915; Berl. klin. Wochenschrift 1916.
1417. Jürgens, Berl. klin. Wochenschr. No. 9, 1916.
1418. Bönheim, Münch. med. Wochenschr. No. 24, 1917.
1419. Lange, F., Deutsche med. Wochenschr. No. 28, 876, 1917.
1420. Knack, Wien. klin. Wochenschr. No. 32, 1916.
1421. Schiff, Ödemkrankheit. Ibid. No. 22, 1917.
1422. Jaksche, Ibid. 68, 1030, 1918.
1423. Vandervelde, Paul, et Gaston Cantineau, Bull. acad. roy. méd. belge. 29, 129, 1919.
1424. Breuer, Marcel, Ibid. 30, 99, 1920.
1425. Beyerman, W., "Edema disease" in the Netherlands. Ned. Tijdskr. v. Gen. 1, 2265, 1919.
1426. Strauß, Med. Klin. No. 39, 1915.
1427. Guillemin, R., et F. Guyot, Rev. méd. de la Suisse romande. 39, 115, 1919.
1428. Budzynski, B., and K. Chelchowski, Hunger swelling in Poland. Journ. Trop. Med. Hyg. 19, June 15, 1916.
1429. Wells, G. H., War edema. Journ. Amer. Med. Ass. 71, 954, 1918.
1430. Tonin, Romano, Gazz. degli osped. e delle cliniche. 40, 636, 1919.
1431. Enright, J. J., War edema in Turkish prisoners of war. Lanc. I, 314, 1920.
1432. Mann, W. L., J. B. Helm and C. J. Brown, An edema disease in Haiti. Journ. Amer. Med. Ass. 75, 1416, 1920.
1433. Vacher, La mortalité à Paris en 1870. Gaz. méd. de Paris. p. 9, 1871.
1434. de Wolf, H., A report of 13 cases of edema apparently epidemic in character. Arch. Ped. 19, 895, 1902.
1435. Potter, P. A., The relation of proteins to edema in marantic children. Med. News. Jan. 9, 1904; Arch. Ped. 29, 206, 1912.
1436 Chapin, H. D., Cases of edema in infants. Arch. Ped. 31, 5, 1914.
1437. Waterman, L., Osmosis and edema in infancy and childhood. Arch. Ped. 31, 135, 1914.
1438. Hume, W. E., General edema following gastro-enteritis in children. Brit. Med. Journ. II, 478, 1911.
1439. Ashby, H. T., Practit. p. 686, 1914.
1440. Klose, Erich, Jahrb. f. Kinderheilk. 80, 154, 1914.
1440a. Hamburger, E., Hungerödem beim Kind. Münch. med. Wochenschr. 68, 579, 1921.
1440b. Weston, William, Acrodynia. Arch. Ped. 37, 513, 1920.
1440c. Cartin, H. J., Acrodynia. Penns. Med. Journ. 24, 287, 1921.
1440d. Bhowmik, B. K., and S. L. Sarker, Opidemic dropsy in Malda Jail. Ind. Med. Gaz. 55, 412, 1920.
1441. McCay, D., Epidemic dropsy. Scient. Mem. Gov. India. No. 37, 204, 1910.
1442. Maver, Maria B., Nutritional edema and "war dropsy". Journ. Amer. Med. Ass. 74, 934, 1920.
1443. Schittenhelm, A., und H. Schlecht, Die Ödemkrankheit. Springer. 1919. Z. exp. Med. 9, 1, 1919.
1444. Schiff, A., Zur Pathologie der Ödemkrankheit. Wien. med. Wochenschr. No. 48, 1917.

1445. Hülse, Walter, Münch. med. Wochenschr. No. 28, 1917.
1446. Rumpel und Knack, Berl. klin. Wochenschr. No. 36, 1916; Deutsche med. Wochenschrift No. 44. 1916,
1447. Zondek, Hermann, Berl. klin. Wochenschr. 55, 502, 1918.
1448. Jansen, W. H., Münch. med. Wochenschr. No. 1, 1918.
1449. Jess, Deutsche med. Wochenschr. No. 22, 681, 1917.
1450. Knack, A. V., und I. Neumann, Deutsche med. Wochenschr. 43, 901, 1917.
1451. Falta, Wien. klin. Wochenschr. 30, 1736, 1917.
1452. Bürger, Max, Epidemisches Ödem und Enterokolitis. Z. f. d. ges. experim. Med. 8, 309, 1919.
1453. Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 56, 3, 1919.
1454. Hülse, W., Virch. Arch. 225, 234, 1918.
1455. Lippmann, Z. f. ärztl. Fortb. No. 18, 1917.
1456. Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. No. 46, 1917.
1457. Jacobsthal, Sitzungsb. ärztl. Ver. Hamburg. 3. Sept. 1917.
1458. Woltmann, Wien. klin. Wochenschr. 1916.
1459. Maynard, F. P., Preliminary note on increased intraocular tension met with in cases of epidemic dropsy. Ind. Med. Gaz. 44, 373, 1909.
1460. Franke, M., und A. Gottesmann, Wien. klin. Wochenschr. 30, 1004, 1917.
1461. Feigl, Johann, Biochem. Z. 83, 365, 1918.
1462. Zak, Wien. klin. Wochenschr. No. 19, 1917.
1463. Maase und Zondek, Deutsche med. Wochenschr. No. 44, 45, 46, 1916; No. 16, 1917; Berl. klin. Wochenschr. No. 36, 1917.
1464. Reach, Wien. klin. Wochenschr. 31, 1249, 1919.
1465. v. Hösslin, Heinrich, Klinische Eigentümlichkeiten und Ernährung bei schwerer Inanition. Arch. f. Hyg. 88, 147, 1919.
1466. Schittenhelm, A., Eiweißtherapie. Münch. med. Wochenschr. 66, 1408, 1919.
1467. Isenschmid, R., Behandlung von Ödemen. Schweiz. med. Wochenschr. 50, 381, 1920.
1467a. Aron, Hans, Nährstoffmangel als Krankheitsursache. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 33, 778, 1920.
1468. Park, F. S., War edema. Journ. Amer. Med. Ass. 70, 1826, 1918.
1469. Rubner, M., Bericht an das Reichsgesundheitsamt. Dez. 20, 1917.
1470. Determann, H., Die Bedeutung der Kriegsnahrung für Stoffwechsel und Gesundheit. Z. f. physik. u. diätet. Ther. 23, 147, 1919.
1471. Epstein, Albert A., The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis. Journ. Amer. Med. Ass. Aug. 11, 444, 1917; Amer. Journ. Med. Sci. 154, 638, 1917.
1472. Allbutt, Dropsy. Brit. Med. Journ. II. 395, 1918.
1473. Denton, Minna C., and Emma Kohman, Feeding experiments with raw and boiled carrots. Journ. Biol. Chem. 36, 249, 1918.
1474. Kohman, Emma A., The experimental production of edema as related to protein deficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 16, 121, 1919; Amer. Journ. Physiol. 51, 378, 1920.
1475. Bigland, A. D., Edema as symptom in so-called food deficiency diseases. Lanc. I, 243, 1920.

Literatur zu den Pathologischen Zuständen und Vitaminmangel.

1476. Nixon, J. A., Famine dropsy as a food deficiency disease. Bristol Med. Chir. Journ. 37, 137, 1920.
1476a. Kellaway, C. H., Effects of certain dietary deficiencies on the suprarenal glands. Proc. R. Soc. 92(B), 6, 1921.
1477. Little, Boston Med. Surg. Journ. 158, 253, 1908; 176, 642, 1917.
1478. Bruntz, L., et L. Spillmann, Compt. rend. soc. biol. 81, 1243, 1918; 82, 8, 1919; Progrès méd. 34, 9, 1919.
1479. Mercier, R., 600 cas de froidures des pieds. Bull. acad. de méd. Paris, 82, 80, 1919.

1480. Chauvin, E., Rev. de chir. 38, 793, 1919.
1481. McCarrison, R., Deficiency disease: special reference to gastro-intestinal disorders. Brit. Med. Journ. I, 822, 1920.
1482. Lane, Sir William Arbuthnot, Chronic intestinal stasis. Brit. Med. Journ. II. 795, 1919.
1483. Still, G., Coeliac disease. Lanc. II, 163, 1918.
1484. Mackenzie, Wallis R. L., 88. Ann. Meet. Brit. Med. Ass. Cambridge. June 30—July 2, 1920; Brit. Med. Journ. 160, July 31, 1920.
1485. Ishiwara, Nature of essential hemeralopia. Nippon Gankakai Zasshi, June 1912; Klin. Monatsh. f. Augenheilk. 15, 569.
1486. Tricoire, R., Héméralopie epidémique. Paris méd. 10, 152, 1920.
1487. Smith, Henry, Night blindness and the malingering of night blindness. J. A. M. A. 77, 1001, 1921.
1487a. Appleton, V. B., Observations on deficiency diseases in Labrador. Amer. J. Publ. Health. 11, 617, 1921.
1487b. Bell, P. G., Night blindness at the front. Can. Med. Ass. J. 11, 325, 1921.
1488. Pick, L., Einfluß des Krieges auf die Augenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 46, 44, 1920.
1489. Feilchenfeld, W., Augenkrankheiten im Kriege. Ibid. 46, 575, 1920.
1489a. Rutherford, W. J., Eye diseases resulting from malnutrition. Brit. J. Ophthalm. 5, 60, 1921.
1490. Hektoen, Ludwig, The formation of antibodies in rats fed on pure vegetable proteins (Osborne Mendel diet). Journ. Inf. Dis. 15, 278, 1914.
1491. Zilva, S. S., The influence of deficient nutrition on the production of agglutinins, complement and amboceptor. Biochem. Journ. 13, 172, 1919.
1492. Kleinschmidt, H., Ernährung und Bildung von Antikörpern. M. f. Kinderheilk. 12, 423, 1914.
1493. Thomas, E., Beziehung zwischen chronischer Unterernährung zu den klinischen Zeichen einer verminderten Immunität. Z. f. Kinderheilk. No. 4, 1914.
1494. Valagussa, F., Protein therapy of infectious diiseases of children. Policlin. Med. Section. 27, 361, 1920.
1495. Peiser, Fett in der Kinderdiät. Berl. klin. Wochenschr. 51, 1065, 1914.
1496. Morrison, J. R., Some of the dangers of too greatly restricted diet in typhoid. Kentucky Med. Journ. 12, No. 22, 1914.
1497. Barker, L. F., Diet in typhoid fever. Journ. Amer. Med. Ass. 63, 929, 1914.
1498. Coleman, W., Influence of the high-caloric diet on the course of typhoid fever. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 329, 1917.
1499. Walton, Alice C., The new feeding in the treatment of typhoid fever. J. Home Econ. 9, 14, 1917.
1500. Carter, H. S., P. E. Howe and H. H. Mason, Nutrition and clinical diabetes. Lea & Febiger, Philadelphia 1917.
1501. Combe, A., Comment se nourrir en temps de guerre. Payot, Paris. 1917.
1502. Herdlika, A., Bur. of Amer. Ethnol. Bull. 34.
1503. McCarrison, R., 88. Ann. Meet. Brit. Med. Ass. Cambridge. Brit. Med. Journ. II, 154, 1920.
1504. Mori, M., Jahrb. f. Kinderheilk. 59, 175, 1904.
1505. Czerny und Keller, Handbuch der Ernährung des Kindes. Deutike, Wien-Berlin. 2, 67, 1906.
1506. Knapp, P., Experimenteller Beitrag zur Ernährung von Ratten mit künstlicher Nahrung und zum Zusammenhang von Ernährungsstörungen mit Erkrankungen der Konjunktiva. Z. f. exp. Path. u. Ther. 5, 147, 1909.
1507. Freise, E., M. Goldschmidt und A. Frank, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Keratomalazie. Vorl. Mitt. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13, 424, 1914—16.
1508. Goldschmidt, M., Experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Keratomalazie. Arch. f. Ophthalm. 90, 354, 1915.

1509. Nelson, V. E., und Alven R. Lamb, Further studies on the effect of a deficiency of fat-soluble vitamine. Amer. Chem. Soc. Chicago Meet. Sept. 6, 1920. Science 52, 566, 1920.

1510. Guerrero, L. E., and I. Conception, Xerophtalmia in fowls fed on polished rice and its importance. Philipp. Journ. Sci. 17, 99, 1920.

1511. Bloch, C. E., Eye disease and other disturbances in infants from deficiency in fat in the food. Ugeskr. for Laeger. 79, 309, 1917; 80, 815, 868, 1918; Ringhosp. Med. 2, 17, 1918; 3, 57, 1918.

1511a. Bloch, C. E., Clinical investigation on xerophtalmia and dystrophy in young children. Journ. Hyg. 19, 283, 1921.

1512. Monrad, Ugeskr. for Laeger. 79, 1177, 1917.

1513. Rønne, H., Ibid. 79, 1479, 1917.

1514. Sztark, C. H., Arch. de malad. des enf. 22, 23, 1919.

1515. Parker, R. H., Xerophtalmia. Iowa State Med. Journ. 10, 71, 1920.

1516. Macfie, J. W. S., Xerophtalmia in native of Gold Coast. Ann. Trop. Med. Paras. 13, 343, 1920.

1517. Bulley, E. C., Note on xerophtalmia in rats. Biochem. Journ. 13, 103, 1919.

1518. Stephenson, M., and A. B. Clark, A contribution to the study of keratomalacia among rats. Biochem. Journ. 14, 502, 1920.

1518a. Wason, Isabel M., Ophtalmia associated with dietary deficiency in fat-soluble vitamin A. Study of the pathology. J. A. M. A. 76, 908, 1921.

1519. Emmett, A. D., The fat-soluble A-vitamine and xerophtalmia. Science 52, 157, 1920.

1520. Mendel, L. B., New York Path. Soc. 10, Nov. 1920; Ophtalmia and diet. J. A. M. A. 76, 905, 1921.

1521. Guiral, R., Keratomalacia and its treatment. Riv. med. y. cirurg. Havana. 24, 157, 1919.

1522. Hamburger, Richard, Die Ernährung der deutschen Kinder in der Kriegszeit und der Gegenwart. Z. f. Krankenpfl. H. 5, Sept. 1919.

1523. Stölzner, W., Diät bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 67, 981, 1920.

1523a. Selter, H., und Nehring, Einfluß der Ernährung auf die Tuberkulosemortalität. Z. f. Tuberkulose 34, 1, 1921.

1524. Geoghegan, Joseph, Tuberculosis from a West Indian standpoint. Lanc. July 12, 1919.

1525. Richet, Charles, Traitement de la tuberculose expérimentale par la viande et le sérum musculaire (zomothérapie). Trav. du Lab. de Ch. Richet. 5, 1902.

1526. Woodcock, H. de C., and A. G. Rustin, Food values in tuberculosis. Lanc. II, 842, 1920.

1526a. Gardey, F., Vitamines as important factor in treatment of pulmonary tuberculosis. Semana med. 17, 759, 1920.

1527. Weigert, Berl. klin. Wochenschr. No. 38, 1904.

1528. Thomas, Erwin, und O. Hornemann, Beziehung zwischen der Infektion und Ernährung. I. Biochem. Z. 57, 456.

1529. Rénon, La tuberculose et les vitamines. Bull. gén. de thérap. 30 Juill., 1914.

1530. Muthu, C., 88. Meet. Brit. Med. Ass. Brit. Med. Journ. II, 160, 1920.

1531. Dutton, A. S., Some deficiency diseases and leprosy. Med. Press. N. S. 109, 313, 1920.

1532. Hutchinson, Sir Jonathan, On leprosy and fish eating 1906.

1533. Deycke, Georg, Die Lepra. Kraus-Brugsch. Path. Ther. d. inn. Krankh. II, 1, 469.

1534. Underhill, F. P., J. A. Honeij, L. J. Bogert and M. L. Aldrich, Calcium and magnesium metabolism in leprosy. Journ. Exp. Med. 32, 41, 1920.

1534a. Vokurka, Korrespondenz aus Budapest. J. A. M. A. 77, 215, 1921.

1535. Reach, Felix, Studien über die Nebenwirkung der Nahrungsstoffe. Sitzungsb. Wien. Akad. 122, Abt. III, 1, 1913.

1536. Salant, W., The importance of diet as a factor in the production of pathological change. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 603, 1917.

1537. Salant, W., and A. M. Swanson, Further observations on the influence of diet on the toxicity of sodium tartrate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 14, 100, 1917.

1538. Pearce, Richard M., Harold J. Austin and O. H. Perry Pepper, The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and hemolytic jaundice. XIII. The influence of diet upon the anemia following splenectomy. Journ. Exp. Med. 22, 682, 1915.

1539. Madsen, E., The vitamines. Ugeskr. f. Laeger. 80, 613, 1918.

1539a. Weil, E., et A. Dufourt, Anemie chez les enfants. Arch. de méd. d. enf. 24, 265, 1921.

1539b. Fronzig, M., Mohrrübenextrakt bei Säuglingsanämien. Deutsche med. Wochenschr. 15, 419, 1921.

1539c. Geiling, E. M. K., and H. H. Green. Studies in regeneration of blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 18, 191, 1921.

1540. Davis, N. C., C. C. Hall and G. H. Whipple, Rapid constructien of liver cells protein on a strict carbohydrate diet contrasted with fasting. Arch. Internal Med. June 23, 689, 711, 1919.

1541. Cambell, H., Etiology, prevention and nonoperative treatment of adenoids. Brit. Journ. Childr. Dis. 16, 140, 1919.

1541a. Van der Bogert Frank, Diet as a factor in the etiology of adenoids. Amer. Med. Ass. Boston Meeting, June 7—10, 1921.

1542. Hammer, U., Deutsche med. Wochenschr. 46, 738, 1920.

1543. Peckam, Frank E., Many orthopedic deformities due to calcium deficiency, as direct result of sterilized and pasteurized food. Journ. Amer. Med. Ass. 75, 1317, 1920.

1544. Magnus-Levy, A., Diabetes im Kriege. Deutsche med. Wochenschr. 45, 1379, 1919.

1545. Gerhardt, D., Diabetes in Kriegszeiten. Schweiz. med. Wochenschr. 50, 141, 1920.

1546. Magnus-Levy, Diabetes im Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. u. Therap. d. inn. Krankh. Bd. I, 1913.

1547. Boruttau, H., Spezifische antidiabetische Substanz. Biochem. Z. 88, 420, 1918.

1548. Rose, Carl W., Alkaloide der Drüsen der inneren Sekretion. Berl. klin. Wochenschr. 51, 1217.

1549. Jacobsen, Aage, Th. B., Biochem. Z. 56, 471.

1550. v. Moraczewski, W., Biochem. Z. 71, 268, 1915.

1551. McCay, D., S. C. Banerjee, L. M Ghosal, M. M. Dutta and C. Ray, Sugar of blood and sugar in urine in varying conditions of health in Bengali. Ind. Journ. Med. Res. 6, 485, 508, 1919.

1551a. Wilder, R. M., and C. Beeler, Plasma chlorides and edema in diabetes. Amer. J. Physiol. 55, 287, 1921.

1552. Editorial, An unsuspected occasional menaces in low protein diets. Journ. Amer. Med. Ass. 75, 1426, 1920.

1553. McCarrison, R., Occurrence of recently developed cancer of stomach in monkey fed on food deficient in vitamine. Ind. Journ. Med. Res. 7, 342, 1919.

1554. Hoffmann, Frederick L., The mortality from cancer in the Western Hemisphere. Proc. II. Pan-Amer. Sci. Congr. Wash. X, 586, 1917.

1555. Funk, Casimir, The application of chemical methods to the study of cancer. Ibid. X, 388, 1917.

1556. Ewing, J., Pathological aspects of some problems of experimental cancer research. Journ. Canc. Res. 1, 71, 1916; Proc. II. Pan. Amer. Sci. Congr. X, 512, 1917.

1557. Loeb, Leo, General problems and tendencies in cancer research. Ibid. p. 347.

1558. Calkins, Gary N., Effects of cancer tissue and of normal epithelium on the vitality of protozoa. Journ. Canc. Res. 1, 205, 1916.

1559. v. Graff, E., Der Einfluß der Schwangerschaft auf das Wachstum maligner Tumoren. Wien. klin. Wochenschr. 27, 7, 1914.
1560. Slye, Maud, Journ. Canc. Res. 5, 25, 1920.
1561. Jansen, Z. f. Krebsf. 20, 682, 1909.
1562. Haaland, zit. nach Ehrlich. Exp. Path. u. Chemotherap. Leipzig 1909.
1563. Cramer, W., and Harold Pringle, The influence of diet on tumor growth. Proc. R. Soc. 88 (B), 307, 315, 1910.
1564. Rous, P., The rate of tumor growth in underfed hosts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 8, 128, 1911.
1565. v. Jaworski, Josef, Wien. klin. Wochenschr. p. 1646, 1916.
1566. Sweet, Corson-White and Saxon, The relation of diets and castration on the transmissible tumor of the rats and mice. Journ. Biol. Chem. 15, 181, 1915; 21, 309, 1915. Corson-White, E. P., Penns. Med. Journ. 22, 348, 1919.
1567. Hopkins, F. G., Discussion on deficiency diseases. Proc. R. Soc. Med, VII, 1, (Pharm. Sect.) 1913.
1568. Centanni, Eugenio, La dieta aviride per lo sviluppo dei tumori sperimentali VI. Tumori II, 466, 1914.
1569. Rous, P., The importance of diet in transplanted and spontaneous mouse tumors. Journ. Exp. Med. 20, 433, 1914.
1570. Drummond, J. C., A comparative study of tumor and normal tissue growth. Biochem. Journ. 11, 325, 1917.
1571. Benedict, S. R., and Alfred H. Rahe, Studies on the influence of various factors in nutrition opon the growth of experimental tumors. I, Journ. Canc. Res. 1, 159, 1917.
1572. Sugiura, K., and S. R. Benedict, Influence of certain diets on tumor susceptibility and growth in albino rats. Journ. Canc. Res. 5, 373, 1920.
1573. Van Alstyne and Beebe, The effect of non-carbohydrate diet upon the growth of sarcoma in rats. Journ. Med. Res. 29, 219, 1913.
1574. Levin, I., Proc. N. Y. Pathol. Soc. 16, 93, 1916.
1575. Fränkel, Sigmund, und Edina Fürer, Wien. klin. Wochenschr. 29, 483.
1576. Rondoni, P., VII, Riun. soc. ital. patol. Pisa 1913.
1577. Murphy, Transplantability of malignant tumors to the embryo of foreign species Journ. Amer. Med. Ass. 59, 874, 1912; Journ. Exp. Med. 17, 482, 1913.
1578. Funk, Casimir, The transplantation of tumors to foreign species. Journ. Exp. Med. 21, 571, 1915.
1579. Bulkley, L. Duncan, Cancer and its non-surgical treatment. W. Wood & Co., New York, 1921.
1580. Copeman S. Monckton, 88. Ann. Meet. Brit. Med. Ass. Brit. Med. Journ. II, 159, 1920.
1581. Kunert, Unsere heutige falsche Ernährung. Breslau 1914.
1582. Durand, J. I., Influence of diet on the development and health of teeth. Journ. Amer. Med. Ass, 67, 564, 1916.
1583. Black, G. V., and F. S. McKay, Mottled teeth. Dent. Cosmos. 58, 129, 1916.
1584. Castilla, C. R., Changes in the teeth of children, from nutritional derangement. Semana méd. Buenos Aires. 26, 599, 1919.
1585. Miller, E. G., and W. J. Gies, Further nutritive studies on dentition. J. Allied Dent. Soc. 11, 47, 69, 70, 1916.
1586. Mellanby May, The influence of diet on teeth formation. Lanc. II, 767, 1918; Dental Record. Febr. 1920.
1587. Zilva, S. S, and F. M. Wells, Changes in the teeth of the guinea pig by a scorbutic diet. Proc. R. Soc. 90 (B), 505, 1919.
1588. Howe, Percy R., Effect of scorbutic diet upon the teeth. Dent. Cosmos. 62, 586 1920; 62, 921, 1920.

1588a. Robb, E., Grace Medes, J. F. McClendon, Margaret Graham, I. J. Murphy, A study of scurvy and its bearing on the preservation of the teeth. Journ. Dent. Res. 3, 39, 1921.
1588b. Howe Percy R., Food accessory factors in relation to teeth. Journ. Dent. Res. 3, 7, 1921.
1589. Ballantyne, Brit. Med. Journ. July 26, 1919.
1590. Sinclair, J. F., Influence of diet affecting second dentition. Penns. Med. Journ. 12, 789, 1919.
1591. Osborne and Mendel, Incidence of phosphatic urinary calculi in rats fed on experimental rations. Journ. Amer. Med. Ass. 69, 32, 1917.
1592. Padua, Regino G., Cystolithiasis among Filipinos in association with dietetic deficiency. Philipp. Journ. Sci. 14, 481, 1919.
1593. Kirschner, Therap. Monatsh. 33, 300, 1919.
1594. Clemm, W. N., Ibid. p. 302.
1595. Drummond, J. C., Vitamins and certain aspects of their relation to public health. Amer. J. Publ. Health 11, 593, 1921.

Sachregister.

A.

Acrodynia s. Hungerödem.
Adenin in der Reiskleie 146.
— — — Hefe 156.
— Versuche damit Beriberi zu heilen 162.
Adenoide, vermutete diätetische Ursache 342.
Adrenalin beim experimentellen Skorbut der Meerschweinchen 107.
— Wirkung auf Taubenberiberi 184.
Adrenalingehalt der Nebennieren bei beriberikranken und hungernden Tauben 184.
Adsorption der Bakterienwachstum stimulierenden Vitamine an Eiweiß, Filtrierungsversuche 39, 40, 41.
— der Vitamine durch Eiweiß 29.
Ätherextrakte aus Eigelb und Butter als Quellen des A-Vitamins 24.
Affen, angebliche Pellagraerzeugung 128, 325.
— Erzeugung von experimentellem Skorbut, die dazu benutzte Nahrung, Latenzperiode 127.
— Fütterung mit Reis und Folgen davon 126.
— Infantiler Skorbut bei 127.
— Mineralstoffwechsel bei Skorbut, Salzverlust 127.
— normale Ernährung 128.
— Ödemerzeugung 128.
— Vitamin- und Nahrungsbedarf 126.
Alfalfa, Alkoholextrakt, A-Vitamingehalt 188, 229.
— autoklaviert, A-Vitamingehalt 229.
— Benzolextrakt, A-Vitamingehalt 229.
— getrocknet, Gehalt an A- und B-Vitamin 229.
Algen, Wirkung von Hefeextrakt auf das Wachstum von 35.
Alkaloide, Wirkung auf experimentelle Beriberi 174.
Alkohol, zur Fraktionierung von B-Vitamin 160.
Allantoin in der Reiskleie 141.
Amenorrhöe als Folge der Kriegsnahrung 310.
Aminosäurengemisch, Nährwert des 239.
Anämie, gekochtes und ungekochtes Fleisch bei experimenteller Hundeanämie 341, 342.
— und Vitamine 342.
Anaerobe Bakterien, Bedingungen der Züchtung 41.
Anpassung der Ernährungsweise an die Lebensbedingungen 2.
Antiberiberi-Vitamin 139.
Antidiabetische, vitaminähnliche Substanz im Hafer 177.
Antikörper bei Unterernährung 335, 336.
Antipellagra-Vitamin, Möglichkeit eines 30, 325.
Antirachitische Vitamine, Frage der Identität mit A-Vitamin 287.
Antiskorbutika, Abhängigkeit der Aktivität von der Dauer des Erhitzens, weniger von der Temperatur 205.
— Einfluß der Luftfeuchtigkeit beim Trocknen 196.
— Extraktion mit zitronensaurem Alkohol 196.
— Gehalt an B-Vitamin 27.
— Stabilisierung durch Säuren 196, 204.
— Summierung der Zerstörung durch Trocknen, Lagern und darauffolgendes Kochen 206.
— verschiedene Stabilität der 196.
— Wirkung des Erhitzens 196.
— zerstörende Wirkung der Oxydasen 205.
Apfel, Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.
Apfelsinenschalen, Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.
Apfelsinensaft, alter, Gehalt an C-Vitamin 234.
— autoklaviert, Gehalt an C-Vitamin 234.
— C-Vitamingehalt beim Lagern 207.
— — nach Erhitzen 204.
— C-Vitamin, Stabilität des 204.
— Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.
— gekocht, Gehalt an C-Vitamin 234.
— getrocknet, Gehalt an B-Vitamin 234.
— — im Laboratorium und im Großbetriebe 198.

Apfelsinensaft, Wirkung auf experimentellen Skorbut 198.
— — des Aufbewahrens 198.
— — des Konzentrierens 198.
— — nach dem Entfernen der Zitronensäure 198.
Aphtae tropicae s. Sprue.
Appetit, Einfluß der Vitamine 201.
— und B-Vitamin 111.
Aschamin, Isolierung aus Hefe 159.
Aselin, Isolierung aus Lebertran 186.
Aspergillus niger, Bedingungen des Züchtens 45.
Athrepsie 299.
— als Avitaminose 300.
Athreptische Theorie des Krebses 344.
Atrophie bei Säuglingen 298.
— experimentelle bei Ratten 300.
— Nahrungsfett als Krankheitsursache 300.
— Stoffwechsel in 300.
Atrophy s. Mehlnährschaden.
Augenkrankheiten, Einfluß der Nahrungszusammensetzung 335.
Autolysierte Hefe 157.
— — Reichtum an B-Vitamin verglichen mit Hefeextrakt 157.
Auximone 47.
— angeblicher Unterschied von den Vitaminen 48.
A-Vitamin, Abhängigkeit des Gehaltes der Organe an, von dem A-Vitamin der Nahrung 192.
— Alter der Testtiere 192.
— antirachitisches oder fett-lösliches Vitamin 25 (Fußnote).
— -arme Nahrung und Symptome bei Kindern 289.
— Bedürfnisse bei Katzen 109.
— — — Kindern 289.
— — — Tauben 75.
— Bereitung desselben in grünen Pflanzenteilen 52.
— Beziehung zu Lipoiden 194.
— Erhitzen bei Sauerstoffausschluß 191.
— Extrahieren aus Karotten und Löslichkeit in Äther 188.
— Extraktion mit Wasser 187, 190, 195.
— Frage nach der Identität mit antirachitischem Vitamin 28, 287.
— Gehalt des Butteröles 187.
— — in weißen und grünen Kohlblättern 192.
— Gehaltvermehrung im keimenden Samen 192.
— in Butter 187.
A-Vitamin in der Ätiologie der Rachitis 286.
— — — — — Osteomalazie 293.
— — — Ernährung der Schweine 118.
— — Gemüsen und Gräsern und Löslichkeit in Äther 188.
— — grünen Blättern 195.
— — Hunderachitis 112.
— — Lebertran 185.
— Lichteinfluß auf 190, 191.
— Löslichkeit in Fettsolvenzien 188, 191.
— — — Olivenöl 160, 195.
— Nachweis an Meerschweinchen 102, 192.
— — — Ratten 192.
— Ochsenfettöl, Gehalt an 187.
— Ozonwirkung auf 181.
— Parallelität des Pigmentgehaltes mit 189.
— Parenterale Zufuhr des 193.
— Pathologische Veränderungen bei Fehlen 193.
— Reinigung der Nahrungsbestandteile von 192.
— Rolle im Fettstoffwechsel 193.
— Stabilität beim Erhitzen 188, 190.
— — gegen Verseifung 187.
— Stickstoffgehalt des 24, 184.
— und Blasensteine bei Ratten 193, 348.
— und Drüsenfettgewebe und Rolle des letzteren bei den Avitaminosen 195.
— und gelbe Pflanzenpigmente 188.
— — Keratomalazie 92, 193, 337, 338.
— — Ödembildung 193.
— Vergleich des, in Butter und Lebertran 191, 349.
— verschiedene Typen von 185.
— Wirkung auf Zahnbildung 347.
— — des Karotins verglichen mit 188.
— — — Wasserdampfes auf 190.
— — der Oxydation auf 190.
— — von ultra-violetten Strahlen auf 191.
Avitaminose im Hunger 343.
Avitaminosen, Erzeugung von experimentellen beim Menschen 130.
— gemischte von Skorbut und Beriberi 261.
— mögliche Bedeutung anderer Faktoren neben Vitaminen 127.
— Parallele Versuche an Kindern und Ratten 131.
— Schwierigkeiten bei der Diagnose 245.
— Übertragung von Resultaten der Tierexperimente auf den Menschen 129, 130.
— und Diätkontrolle 241.
Azeton, zur Fraktionierung des B-Vitamins der Hefe aus den Phosphorwolframaten 156.

B.

Bacillus coli, Bedingungen der Züchtung 42.
— diphtheriae, Bedingungen der Züchtung 42, 43.
— histolyticus, Bedingungen der Züchtung 41.
— influenzae, Bedingungen der Züchtung 41.
— pertussis, Bedingungen der Züchtung 43.
— Pfeiffer, Bedingungen der Züchtung 42, 43.
— — Bedarf zweier Substanzen zum Wachstum 43.
— proteus, Bedingungen der Züchtung 41.
— sporogenes, Bedingungen der Züchtung 41.
— Welchii, Bedingungen der Züchtung 41.
Bakterielle Darmflora und ihre Bedeutung als Vitaminquelle 86, 108.
Bakterien, Natur der wachstumstimulierenden Substanz und Identität mit der Hefewachstumssubstanz B-Vitamin 173.
— wachstumstimulierende Substanz in der Tryptophanfraktion der Proteine 305.
— Wirkung auf Humus 46.
Bakterisierter Torf, Wirkung auf Pflanzenwachstum 46, 47, 48.
Bakterienzüchtung auf reinen synthetischen Nährböden 37.
— Einwirkung verschiedener Substanzen auf 38.
Bananen, Gehalt an B-, A- und C-Vitaminen 234.
Barcelona-Nuß, Gehalt an B- und A-Vitaminen 235.
Barlowsche Krankheit s. auch infantiler Skorbut.
— — Anatomopathologie 273.
— — Bedeutung der weißen Linie von Fränkel für die Diagnose 271, 272.
— — Ekzem bei der 271.
— — Erzeugung durch pasteurisierte Milch 267.
— — Fieber bei der 271.
— — Kapillarenresistenzreaktion bei der 272.
— — Milchnahrung als ätiologische Ursache 266, 267.
— — Oligurie bei der 271.
— — Proptosis des Auges bei der 271.
— — subakute, latente und akute Form der 270.
— — symmetrisches Erythem 271.
— — Symptome bei der 270.
— — Vergrößerung des rechten Herzens bei der 271.
Baumwollesamenfutter, Gehalt an B- und A-Vitaminen 230.
— Nährwert 230.
Baumwollesamenöl, Gehalt an A-Vitamin 230.
— Pigment- und A-Vitamingehalt 189.
— reduziert, Gehalt an A-Vitamin 230.
Baumwollesamenölrückstand, Gehalt an B- und A-Vitaminen 230.
— Nährwert 230.
Basedowsche Krankheit s. Graves' disease 113.
Bedeutung der Fettbestandteile in der Nahrung 82.
— der Riech- und Reizstoffe in der Ernährung 9.
Beriberi, Abhängigkeit der Erkrankung von anderen Faktoren, außer B-Vitamin 184.
— — von dem Reismahlen 15.
— Abmagerung und Lähmungen bei 252, 253.
— Ätiologie der 12.
— akute, perniziöse oder kardiovaskuläre Form 255.
— als Intoxikation aufgefaßt 15, 16.
— angebliche bei Ratten 94.
— Anstrengung als prädisponierendes Moment 250.
— bei Affen 120.
— — Hühnern bei entschältem Mais 214.
— beim Geflügel 80.
— — — Anatomopathologie 80.
— — — Blutzuckererhöhung 85.
— — — chemische Veränderungen im Gehirn 84.
— — — das zentrale Nervensystem 80.
— — — endokrine Drüsen als Vorratskammer für das B-Vitamin 83.
— — — endokrine Drüsen bei der 82.
— — — histologisches Bild der Nervendegeneration 80.
— — — Hydroperikardium bei der 82.
— — — Hypertrophie der Nebennieren 82.
— — — Nervendegeneration in Beziehung zu der Schwere der Lähmungen 80.
— — — Nerven der unteren Extremitäten 80.
— — — Ödeme bei der 82.
— — — Reisfütterungsdauer und Nervendegeneration 80.
— — — Schilddrüse bei der 82.
— — — Schwund der Thymusdrüse 82.
— — — Sterilität bei der experimentellen 82.
— — — Veränderungen in den Muskeln 81, 82.
— — — — im Herz 81.
— — — — — Magendarmkanal 83.
— — — verminderte Infektionsresistenz 84.
— — — Verminderung des Diastasegehalts 85.
— — — — der Glyoxylase 85.
— bei manchen Vögeln: Ente, Gans, Papagei, Reisvogel, Sperling, Wachtel 79, 80.
— bei Weißbrot 247.
— Beziehung zum Skorbut 261.



Beriberi, Beziehung zur Pellagra 320.
— Blutbild 252.
— Blutzuckergehalt 258.
— chemische Pathologie 258.
— Fett- und Lipoidgehalt des Blutes 258.
— Harn 258.
— Zerebrospinalflüssigkeit 258.
— der Hühner 15, 16.
— — — und Auswaschen des Organismus im Hunger 179.
— — Tauben 75.
— — — akute Form 78.
— — — an synthetischer Nahrung 180.
— — — bei Fleischfütterung 180.
— — — Beschleunigung der Symptome bei hohem Kohlenhydratgehalt der Nahrung 180.
— — — Blutzuckergehalt 182.
— — — chronische Form 78.
— — — erste Symptome der 76.
— — — Frage der Spontanheilung und ihre Erklärung 79.
— — — Gewichtssturz 79.
— — — Glykogenfreiheit der Leber 182.
— — — in Beziehung zu der genossenen Reismenge 178, 179, 180.
— — — Kontrakturen des Halses 182.
— — — Spontanheilung im Hunger 179.
— — — vermutliche nach älteren Versuchen 7.
— — — verschiedene Typen der Erkrankung 76.
— — — Versuche von Vedder über Kohlenhydrate 180.
— — — Wirkung von rohem und gekochtem Reis 179.
— — — Zwangsfütterung 75.
— Einfluß auf den Stoffwechsel 176.
— — der Diätänderung auf die Krankenzahl in der japanischen Marine 14.
— Erniedrigung der Oxydationsvorgänge 176.
— Epidemic Dropsy 255.
— Erklärung der Erkrankung durch Grijns als zentralen Ursprungs 16.
— — durch Mangel einer spezifischen Substanz 16.
— — — — organischer Phosphorverbindungen 17.
— experimentelle beim Geflügel s. Polyneuritis gallinarum 70.
— — — — Erzeugung durch verschiedene Nahrungsbestandteile 70, 75.
— — — — Rolle der Ermüdung 78.
— — — — Symptome und Pathologie 71.
— — — — Typen der Erkrankung 72.
— — — — Verlauf der Erkrankung 71.
— — — Menschen 15, 248, 249.
Beriberi, genaue Diät, die zur Erkrankung führt 249, 250.
— geographische Verbreitung 246, 247.
— geschlechtliche Fähigkeiten 251.
— Harnabsonderung 254.
— Historisches 246.
— hydropische Form 254.
— im letzten Kriege 247.
— in Europa 247.
— klinische Beobachtungen bei Tauben 184.
— Komplikation durch Hungersymptome 176.
— Krankenzahl und Mortalität in verschiedenen Ländern 246, 247.
— Krankheitsformen bei der 252.
— latente Form 250.
— Lokalisation der Nervendefekte 258.
— Mangel an Drüsensekretionen 176.
— Mortalität 256.
— pathologische Anatomie 257.
— Physiologie der 175.
— Reihenfolge der Symptome 251.
— Säuglingsberiberi 256.
— — Entstehung 256.
— — Symptome 257.
— sensibel motorische Form 251.
— statistische Untersuchungen in den javanischen Gefängnissen 14.
— subnormale Temperaturen bei der 175.
— Symptome allgemeine 250.
— zentralen Ursprungs 176.
— Therapie der 259.
— — — Hefe 258.
— — — — Dosis bei Erwachsenen und Kindern 259.
— — — Reiskleie 259.
— — — der infantilen 259.
— trockene, atrophische Form 252.
— Unterschied zwischen gedämpftem und geschältem Reis 15.
— Veränderungen in den Muskeln 258.
— Vergrößerung der Krankheitsfälle durch moderne Nahrungsbereitung 13.
— Verlangsamung der Lebensprozesse 175.
— und Adrenalingehalt der Nebennieren 259.
— — Drüsen der inneren Sekretion 176.
— — feucht-warmes Klima 246.
— — Hunger 175, 178, 179.
— — Ödeme bei der 259.
— — Reisgenuß 12, 13.
— — Reiskultur 246.
— Zirkulationsstörungen und Ödeme bei der 254.
Betain, Isolierung aus Hefe 159.
— — — Reiskleie 146.

Betainring, Bedeutung für die chemische Auffassung des B-Vitamins 162.
Bier, Gehalt an B- und C-Vitaminen 235.
Biologische Eiweißwerte 202.
Bios von Wildiers 33.
— — — Eigenschaften 38.
Birnen, Gehalt an B-Vitamin 234.
Blasensteine bei allgemeiner Unterernährung des Menschen 348.
— — menschlicher Beriberi 348.
— — Diät ohne A-Vitamin bei Ratten 348.
Bleiazetat bei der Vitaminfraktionierung 156, 161.
Blumennektar, Gehalt an B-Vitamin 236.
Blut, chemische Befunde bei Rachitis 280.
— Wirkung auf Bakterien, Gonokokkus 40.
— — — hämophile Bakterien 41.
— — — B. influenzae 41.
Blutzuckergehalt bei Taubenberiberi 182.
— — Beeinflussung durch B-Vitamin 182.
Bodenkultur und Avitaminosen 55.
— — Beschaffenheit der Milch bei Kühen 55.
— — Vitamingehalt der Pflanzen 54, 121.
Bohnen, alte, Gehalt an B-Vitamin 230.
— autoklavierte an B-Vitamin 230.
— Extraktion des B-Vitamins durch Lösungsmittel 162.
— gekeimte, Gehalt an C-Vitamin 230.
— Stabilität des B-Vitamins 203.
— weiße, Gehalt an B- und A-Vitaminen und allgemeiner Nährwert 230.
Bohnenhülsen, Gehalt an C-Vitamin 230.
— autoklaviert, Gehalt an C-Vitamin 230.
Bohnenmehl, Gehalt an B-Vitamin 230.
Brasilianische Nuß, Gehalt an B- und A-Vitaminen 235.
Brotsorten, Lokalisation der Vitamine 208.
— Mahlverfahren 208.
— ökonomische Ausnutzung des Kornes 208.
— Nährwert verschiedener 209.
— physiologische Ausnutzbarkeit des Ganzkornbrotes 209.
Buchweizen, geschält und ungeschält, Gehalt an B-Vitamin 228.
Bush-sickness, eine Rindererkrankung 120.
Butter, Bedeutung als Vitaminzusatz 24, 26.
— Frage nach dem Stickstoffgehalt der 24, 25.
— Gehalt an A-Vitamin verglichen mit Lebertran 283.
— Gehalt an B- und A-Vitaminen 187, 236.
— pigmentfreie, Gehalt an A-Vitamin 189.
— Wirkung auf Rachitis 290.
Buttermilch, Gehalt an A-Vitamin 190.
Butternuß, Gehalt an A-Vitamin 235.
Butteröl, Gehalt an A-Vitamin 187, 236.
B-Vitamin, Absorption durch Fullerserde und Freimachen mit Alkalien 26, 157, 158.
— — — Kieselgur 144.
— — — kolloidalen Arsensulfid 158.
— — — Mastix 158.
— — — Tierkohle 158.
— Analogie der Wirkung an Tauben und Hühnern 174.
— Analysen und Formeln der Substanzen aus der aktiven Fraktion 152, 154.
— aus Hefe 148.
— — — und therapeutische Wirkung 148, 150, 155.
— — — — wirksame Dosen 148, 150.
— Ausscheidung des 177.
— Ausschluß der Substanzen von bekannter Konstitution und Bedeutung dieser Methode zur Erkennung der chemischen Natur des 138.
— Bedarf bei eiweiß- und kohlenhydratreicher Nahrung bei Ratten 306, 307.
— — — hohem Eiweißgehalt der Nahrung 182.
— — und Nahrungszusammensetzung 178.
— bei der Konservenbereitung 207.
— Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl 152.
— — durch biologische Methode an Ratten 164.
— Bestimmung durch biologische Methode an Tauben 166.
— — — Hefewachstumsmethode 167.
— Einfluß einer Extrazulage bei Ratten 98.
— — von Säuren und Alkalien 18.
— Fällung mit Gerbsäure 145.
— — — Jodbismutkalium 146.
— — — Phosphorwolframsäure 139.
— — — Silber und Ammoniak 158
— — — — — Baryt 140.
— — — Sublimat 140.
— Fraktionierung mit Alkohol verschiedener Konzentrationen 160.
— — der Phosphorwolframate der Hefe mit Azeton 151, 154.
— — des Vitamins der Hefe 151, 154.
— Folin-Macallumsche Harnsäure- und Phenolreaktion in Vitaminfraktionen 165.
— Gehalt der bakteriellen Darmflora 178.
— — — Beriberitauben 178.
— — — Fruchtsäfte an 98.
— genetischer Zusammenhang mit D-Vitamin 173.
— größere Bedeutung dieses Vitamins für das Leben im Vergleich mit anderen Vitaminen 25.



B-Vitamin, Identität mit Hefewachstumssubstanz 172.
— — — Rattenwachstumssubstanz 27, 171, 172.
— im Harne 178.
— inaktive Bruchstücke des, Substanzen mit Pyridinring 137.
— in Beziehung zum Sekretin 176.
— — den Fäzes der Tiere 177.
— — der Entwickelung der Fliegen 63.
— — — Lipoidfraktion 194.
— Isomerismus der Kristalle aus der Fraktion 161.
— — und Erklärung der Labilität des Vitamins 162.
— Löslichkeit in Alkohol 143.
— — — in Olivenöl 160.
— — — verschiedenen Lösungsmitteln 157.
— Lokalisation in und außerhalb des Keimes im Getreide 213.
— Nachweis an Ratten 164.
— — in Milch 91.
— Nichtidentität mit Sekretin 177.
— parenterale Therapie 164.
— pharmakologische Wirkung 177.
— Phosphorgehalt des Reises und Maises als Vitaminindex 165.
— Resistenz gegen Säure 163.
— — — Alkalien 158, 163, 204.
— Reststickstoff als Vitaminindex 165.
— Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel 180.
— s. Antiberiberivitamin.
— Säurenatur der aus der Fraktion isolierten Substanzen 153.
— Spezifizität der Hefewachstumsmethode 170.
— — des B-Vitamins 174, 176.
— Stabilität gegen Hitze 163, 172.
— Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl und Dumas 165.
— Stickstoffgehalt der aktivierten Fullerserde 165.
— Sublimation beim Trocknen im Vakuum 155.
— synthetische Versuche 138.
— Tabelle des Gehalts der Nahrungsmittel 202.
— therapeutische Wirkung der Substanzen aus Reiskleie 141.
— Tierversuche mit D-Vitamin (Hefewachstumvitamin) 172.
— Trennung von Hefewachstumvitamin durch fraktionierte Absorption 172.
— Umkristallisieren zum konstanten Schmelzpunkt mit Erhaltung der Aktivität 137.
— und Backen der Getreidemehle 210.
— — Lipoide 194.
— — Nahrungsaufnahme beim Hunde 111.
B-Vitamin und Unspezifität der Absorptionsmethoden 138.
— Wege, die zur Erkennung der chemischen Natur betreten worden sind 137.
— Wirkung der Diazotierung 163.
— — — Reduktion und Oxydation 168.
— — — Temperatur 203.
— — des Chinins infolge von Verunreinigung mit 174.
— — — Radiums, ultravioletten Strahlen und Röntgenstrahlen 164.
— — einer suboptimalen Menge auf das Tier 178.
— — von gereinigtem auf Hefewachstum 169.

C.

Carrelsche Methode der Gewebekulturen 61.
Ceylon Sore Mouth s. Sprue.
Chard, frisch und autoklaviert, Gehalt an B- und A-Vitaminen 233, 234.
Cholera infantum 299.
Cholesterin, Genese im Tierkörper 100.
Cholesterol gland 195
Cholin in der Reiskleie 140, 145.
Chvosteks Zeichen bei der Tetanie 295.
Cocum, Gehalt an C-Vitamin 234.
Coeliac disease, Bedeutung der Vitamine für die Entstehung, Vitamintherapie 334.
Coxa vara, Beziehung zur Rachitis 342.
C-Vitamin, Absorption durch Fullerserde, Tierkohle 200.
— Auftreten bei der Samenkeimung und Anwendung für praktische Zwecke 210.
— Ausfrieren der Lösung, eine Methode der Konzentration 197.
— Bedarf bei Affen und Meerschweinchen 127.
— — — hoher Kohlenhydratzufuhr 200.
— — der Ratten und Gehalt der Organe an 53.
— Bedeutung im Stoffwechsel 200.
— Beständigkeit in saurer Reaktion 26.
— Dialysierbarkeit des 197.
— Differenzierung als eine neue Substanz 22.
— Einfluß auf das Wachstum der Kinder 131.
— — der Oxydation 204.
— — und Dauer des Trocknens 199.
— — von Feuchtigkeit beim Trocknen von Weißkohl 206.
— Empfindlichkeit gegen äußere Faktoren 26.
— Entbehrlichkeit für Ratten 21.
— Entstehung beim Keimen von Getreide 26.
— Erfordernisse bei der Ratte 98.
— Erhitzen in offenen und geschlossenen Gefäßen 204.

C-Vitamin, Extraktion mit heißem Alkohol, Petroleumäther 197, 198.
— Filtration durch Chamberlandkerze 200.
— Genetischer Zusammenhang mit dem B-Vitamin 27.
— Geschichte der Differenzierung als einer spezifischen Substanz 26.
— im Fleisch 225, 226.
— in der Leber und Muskeln der Ratte 126.
— in frischen Gemüsen und gewonnenen Säften 33.
— Isolierungsversuche 197.
— Ozonwirkung 200.
— parenterale Zufuhr 197, 200.
— Reduktion 200.
— Reserven beim Meerschweinchen 106.
— s. antiskorbutisches Vitamin.
— stabile Präparate 199.
— Stabilität beim Sauerstoffausschluß 199.
— — der natürlichen Säfte und Ionenkonzentration 199.
— — gegen Alkalien 199.
— — gegen Erhitzen 203.
— Tabelle des Gehalts in Nahrungsmitteln 202.
— Temperatur und Erhitzungsdauer 203.
— Temperaturkoeffizient und Hitzeinaktivierung 203.
— und ultra-violette Strahlen 200.
— Wirkung auf Ratten bei künstlicher Nahrung 28.
— — — das Rattenwachstum 29.
— — — Zähne 347.
— — des Natriumzitrats 199.
— — von Oxydationsmitteln, Wasserstoffperoxyd 199.

D.

Dasheen, Gehalt an B- und A-Vitaminen 233.
Dekomposition von Finkelstein 300.
Diabetes, antidiabetische Substanz im Hafer 343.
— — — in der Hefe, Pankreas 343.
— Gefahr des Hungerns 343.
— Einfluß einer kohlenhydratreichen Ernährung beim Menschen 343.
— Möglichkeit einer Avitaminose bei strenger Diät 343.
Diät nach Typhus 336.
Dialyse des B-Vitamins 18, 159.
Diarrhée de Cochinchine, Diarrhoea alba s. Sprue.
Diazoreaktion der Vitaminfraktion 144, 160.
Differenzierung der Vitamine 26.
Domestikationstheorie der Rachitis 286.
D-Vitamin, als Ausgangsmaterial für Vitaminstudien 173.
— Bedeutung für Tierstoffwechsel 172.
— als Hefewachstumsubstanz 172.
— Stabilität 172.

E.

Edestin, Absorption of B-Vitamin 88.
Ei gekocht, Gehalt an C-Vitamin 237.
Eigelb, Gehalt an B- und A-Vitaminen 24, 237.
— Nachweis und Fraktionierung des A-Vitamins 190.
— — — — — B-Vitamins 162.
Eipulver, allgemeiner Nährwert 237.
Einfluß von Arbeit, Wachstum etc. auf den Nahrungsbedarf 8.
Eiweiß, Adsorption von Vitaminen an 53.
— als ausschließliche Nahrung für Ratten 53.
— Bedarf für den Menschen 310.
— biologische Wertigkeit nach Thomas 304.
— — — verschiedener Nahrungsmittel 202.
— die chemische Gruppe darin, die die biologische Wertigkeit verleiht 302.
— optimales Verhältnis zu anderen Nahrungsbestandteilen 182.
— tierischen und pflanzlichen Ursprungs in der Ernährung und Ernährungsversuchen 6, 53, 302, 303, 304.
— vitaminsparende Wirkung allgemein 181, 182.
— — bei Ratten 306, 307.
— Vorhandensein darin von Bestandteilen mit spezifischer Wirkung 304, 305.
— — von lebenswichtigen Gruppen außer Aminosäuren und ihre Rolle in Ernährung 305.
Eiweißfreie Milch 23, 91.
— — künstlich hergestellte und ihr Nährwert 23, 24.
Eiweißminimum 302, 308.
Eiweißstudien als Ansporn zu Ernährungsstudien 5.
Emmaisadura, eine Erkrankung der Pferde 214.
Endokrine Drüsen, Gehalt an B- und A-Vitaminen 238.
Englische Waldnuß, Vitamingehalt und Nährwert 235.
Epidemic Dropsy s. Hungerödem 255.
Erdnüsse, Vitamingehalt und Nährwert 229.
Erdöl, Gehalt an A-Vitamin 229.
— und frische 229.

Erbsen, alte, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 229.
— gekeimte, Gehalt an C-Vitamin 229.
— — in Therapie des Skorbuts 275.
— Nachweis des B-Vitamins 161.
Erbsenmehl, Gehalt an B-Vitamin 229.
Erbsenpurée, Gehalt an B-Vitamin 229.
Erbsches Zeichen bei der Tetanie 295.
Erepton, Nährwert 239.
Erkrankung der Augen durch mangelhafte Diät 9.
Ernährung, Bedeutung bei Infektionen und Rekonvaleszenz 336.
— des Menschen, Wichtigkeit des optimalen Verhältnisses einzelner Nahrungsbestandteile zueinander 301.
— im Kriege, Rolle und Einfluß auf den allgemeinen Gesundheitszustand 301, 302, 303.
— mit alkoholextrahierter Nahrung 7.
— — synthetischer Nahrung 8.
Erythema, symmetrisches beim Skorbut 271.
Eskayskinderfutter, Vitamingehalt und Nährwert 228.
Exophthalmia beim experimentellen Affenskorbut 127.
Exophthalmischer Kropf, experimentell durch Butterfütterung, und Heilung mit Lebertran 335.
Exsudative Diathese 298.
— — Ätiologie nach Czerny 300.

F.

Fäzes als Vitaminquelle 108.
Fette, die A-Vitamin enthalten 188.
— Pigmentierung und A-Vitamingehalt 189.
— Reduktion bei hohen Temperaturen und Vernichtung des A-Vitamins 191.
— Vermeidung in der synthetischen Nahrung bei Versuchen mit A-Vitamin 88, 192.
Fettarmut in Zentraleuropa im Kriege, angebliche Folgen und A-Vitaminmangel 309.
Fettbestandteile, Bedeutung gewisser in der Ernährung 92.
Fettfreie Ernährung und Erfolge damit 23, 309.
Fettlösliches Vitamin s. A-Vitamin.
Fettminimum in menschlicher Ernährung 302.
Fettzufuhr bei Säuglingen als Ursache von Ernährungsstörungen 299.
Filbertnuß, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 235.
Filtrierbarkeit des Bakterienwachstum fördernden Vitamins 39, 40.
Fische, Gehalt an C-Vitamin 238.
— Vitaminbedarf der 63.
Flagellaten, Vitaminbedarf 59.
— Wirkung von Hefeextrakt auf das Wachstum 35.
Fleisch als Vitaminquelle und Vitaminsparer 225.
— ausgekochtes als Hundefutter 110.
— Bedeutung in der Ernährung 225.
— denaturiertes und Vitamingehalt 207.
— — zur Erzeugung der Beriberi 109.
— gefroren, Nährwert 237.
— Gehalt an C-Vitamin 225, 226.
— getrocknetes, Gehalt an B- und C-Vitaminen, Nährwert 225, 226, 237.
— gepulvert, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 237.
— gesalzen, Nährwert 237.
— mager roh, Gehalt an C-Vitamin und Nährwert 237.
— — gekocht, Gehalt an C-Vitamin 237.
— Methode zur Entfernung der Vitamine 88.
— Nachweis von B-Vitamin darin 16.
— sterilisiert, Gehalt an B-Vitamin 237.
Fleischkonserven, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 237.
Fleischsaft, Gehalt an C-Vitamin 237.
Fliegen, sterile Aufzucht 56.
— Vitaminbedarf 61.
— Wirkung von verschiedenen Zusätzen 63.
Fragilitas ossium und Rachitis 277.
Frösche, bei synthetischer Nahrung 65.
— sterile Aufzucht 56.
— Vitaminbedarf 63, 65.
Früchte, Vitamingehalt 234.
Fullersorde, Absorption des B-Vitamins 157.
— Freimachen des Vitamins und Fraktionierung mit Silbersalzen 158.
— und C-Vitaminabsorption 200.
Futterbereitung für die Vitaminversuche 88.

G.

Ganzkorn des Getreides, Konservierung des 209.
Gehirn, chemische Veränderungen bei experimenteller Beriberi 84.
— Nachweis des B-Vitamins und Fraktionierung 161.
Gemüse, Vitamingehalt 231—34.
— -Suppen zur Therapie der Ernährungsstörungen beim Säugling 299.
— Trockenpulver als Antiskorbuticum 275.
— — — Antirachiticum 284.
Gerbsäure zur Ausfällung des B-Vitamins 145.

Gerste, gekeimte Gehalt an C-Vitamin 227.
— Lokalisation des B-Vitamins 211.
— Nährwert 213.
— Vitamingehalt 227.
Gerstenmehl, Gehalt an B-Vitamin 227.
Getreide, Lokalisation der Vitamine 209.
— Vitamingehalt 208, 227.
— Vor- und Nachteile des Ganzkornes 209.
Gewebekulturen in vitro 60.
— Frage nach der Beschaffenheit der Nährflüssigkeit 60.
— Verhalten der stimulierenden Substanzen 61.
Gifte, Einfluß der Diätbeschaffenheit auf Toxizität 341.
— Vergleich der Giftigkeit von weinsaurem Natrium an Tieren mit jungen und alten Karotten gefüttert 341.
Glukose, Wirkung bei der Taubenberiberi 184.
Glukosurie bei der Taubenberiberi 182.
— bei Tauben im Hunger 184.
— der Tauben in Beziehung zu Nebennieren und Adrenalin 184.
Glutenin des Maises und sein Nährwert 215.
Glykogengehalt der Leber bei Taubenberiberi 182.
Gonokokkus, Bedingungen für das Wachstum und Vitaminbedarf 40, 43.
— Erfordernisse an zwei Vitaminen für das Wachstum 40.
Gräser, Vitamingehalt und Nährwert 227.
Grapefruit, Gehalt an B-Vitamin 234.
Gravessche Krankheit bei Hunden 113.
— — s. exophthalmischer Kropf.
Guanin in der Reiskleie 146.
Guanidin in der Reiskleie 146.

H.

Hämophile Bakterien, Bedingungen der Züchtung, Eigenschaften der zwei zum Wachstum nötigen Substanzen 41.
Hafer, antidiabetische Substanz im 177.
— Nährwert und Vitamingehalt 104, 213, 227.
Hafermehl, Gehalt an B-Vitamin 277.
Haifischleber, Nährwert 239.
Harn, Gehalt an B-Vitamin 178.
Harnsäurereaktion, von Folin-Macallum als Vitaminindex 106.
— — — — Bedeutung bei der Fraktionierung des B-Vitamins 151.
Harnsteine in Beziehung zum A-Vitamin 193.
Hautexanthem beim Skorbut 268.
Hefe, als Eiweißersatz für den Menschen 303.
— — — — die Ratte 304.
— — Vitaminquelle 17.
— — — beim Backen des Brotes 210.
— autoklaviert, Gehalt an B-Vitamin 236.
— autolysierte und ihre therapeutische Wirkung 157.
— Bäckerhefe und ihr Gehalt an B-Vitamin 236.
— chemische Fraktionierung zur Darstellung des B-Vitamins 148.
— enthält dieselbe A-Vitamin? 26.
— Erhaltung der Wirkung nach der Säurehydrolyse 139.
— erhitzt, Gehalt an B-Vitamin 236.
— Extraktion des B-Vitamin mit Alkohol und anderen Mitteln 17, 148, 149.
— — — — — kochendem Wasser 160.
— Gehalt an B-, A- und C-Vitaminen 236.
— bei der Entwickelung der Fliegen 62.
— Isolierung mehrerer aktiven Substanzen 159.
— — der Nikotinsäure 154.
— Nachweis von Histamin in der Vitaminfraktion 160.
— Unterschied einer kleinen und großen Impfung beim Züchten 32.
— Vitaminsynthese in der 32.
— Wirkung auf die Fruchtbarkeit der Ratten 96.
— zur Behandlung der menschlichen Beriberi 17.
Hefeextrakt, Wirkung auf Bakterien und Hefekultur 33, 37, 39, 40.
Hefelezithin, Wirkung auf experimentelle Beriberi 17.
Hefemenge, nötige tägliche Dosis für Ratten 95.
Hefenukleinsäure, Wirkung auf experimentelle Beriberi 17.
Hefewachstum, Abhängigkeit von der Zahl der geimpften Zellen 33, 34.
— Einfluß verschiedener Substanzen 34, 35, 36.
— Methoden zum Verfolgen des 35.
— Spezifizität der fördernden Substanz 36.
Hefewachstumsmethode zur Bestimmung des B-Vitamins 167.
— — — hemmende Substanz bei der 168.
Hefewachstumsvitamin, Bedeutung für Tierstoffwechsel 172.
— s. D-Vitamin.
— Stabilität und Vergleich mit B-Vitamin 172.
Helles Mark im Knochen beim Meerschweinchenskorbut 106.
— — — — — Menschenskorbut 273.
Hemeralopie bei Beriberi 251.
— beim Skorbut 270.
— endemisches Auftreten 335.

Hemeralopie, Heilung durch Lebertran 335.
— Ursache, angebliche im Sonnenlicht 335.
— Vorkommen im Kriege 335.
Hering, Gehalt an B- und A-Vitaminen, Nährwert 239.
Heu, chemische Veränderungen beim Trocknen und Dürren 120.
Hindhedes Versuche über Eiweißminimum 302, 303.
Hirse, Gehalt an A-Vitamin 230.
Histamin in der Vitaminfraktion 160.
Hitzebeständigkeit des B-Vitamins 16.
— — D-Vitamins 35.
Höhensonne, künstliche, zur Behandlung der Rachitis 284.
Honig, Gehalt an B- und C-Vitaminen 239.
Horlicks Malzmilch, Nährwert 237.
Hunde, experimentelle Berberi bei 111.
— experimenteller Skorbut bei 111.
— Lichtwirkung bei experimenteller Rachitis 288.
— Maisfütterung 215.
— pellagraähnliche Erkrankung 114.
— Studien über Bedeutung des Phosphors bei 110.
— — — Rachitis 110, 111.
— Studium von Chlorhunger 110.
— Verarmung an Salzen an vitaminfreier Nahrung 111.
— Vitaminbedarf 111.
— Vitaminstudien an 110.
— Zusammensetzung der rachitiserzeugenden Nahrung bei 112.
Hundefett, Gehalt an A-Vitamin 238.
Hühner, bei poliertem und unpoliertem Reis 66.
— Aufzucht ohne Pflanzenpigmente (Karotinoide) 68.
— — sterile 56, 57.
— Beriberi bei 70.
— B-Vitamin in den Fäzes bei vitaminfreier Nahrung 177.
— experimenteller Zwergwuchs 66.
— Fütterung mit synthetischer Nahrung 68.
— Lebertranwirkung 66.
— Schwierigkeiten der Aufzucht in Käfigen 66.
— Vitaminbedarf bei jungen 70.
— Wichtigkeit von Ballast bei der Fütterung junger 67, 68.
— Zehenkrankheit (Leg weakness) bei Käfigfütterung 67.
— Zusatz von animalischer Kost zur Förderung der Eierproduktion 69.
Hunger und Avitaminosen 343.
— Wirkung auf Beriberi 174, 175.
Hungerödem, Ätiologie 332.
— Analogie zum Mehlnährschaden 297.
— Ausscheidungsgeschwindigkeit einiger Harnbestandteile nach Adrenalin-, Thyreoidin- und Hypophysinzufuhr 331.
— bei Säuglingen 329.
— Bradykardie als charakteristisches Symptom, nicht als Herzschwäche aufzufassen 330.
— Bradykardie, Unterschied von Beriberi 333.
— diätärer Ursprung des 330.
— Einfluß von Digitalis, Koffein, Atropin, Adrenalin 330.
— — — Gemüsen und Kartoffeln 331, 332.
— experimentelles bei Ratten an Karotten, angebliche Heilung mit Kasein 332.
— Hemeralopie bei 330, 333.
— körperliche Anstrengung, Kälte und andere Komplikationen als Nebenursachen aufzufassen 330, 333.
— Lokalisation des Ödems 330.
— manche Ödeme nach Infektionen als Hungerödem aufgefaßt 332.
— Mißverhältnis von Eiweiß und Kohlenhydraten als Ursache 332.
— Nahrungszusammensetzung bei Hungerödemkranken 330.
— pathologische Befunde, Nebennieren, Blut 330, 331.
— Rolle der Nebennieren beim Ödem 333.
— s. Epidemic Dropsy, Mehlnährschaden.
— Stoffwechsel und Fehlen von Assimilationsfehlern 331.
— Therapie, Wirkung von Tiereiweiß, Fett 331, 332, 338.
— und Kalorienarmut 332, 333.
— und Tiereiweißmangeltheorie 203, 307, 308, 329.
— Vorkommen 328, 329.
Hyperkeratose bei Skorbut 268.
Hypoxanthin in der Vitaminfraktion 194.

I.

Impaction paralysis, eine Rindererkrankung 120.
Infantiler Skorbut 13, 270.
— — beim Affen 127.
— — s. Barlowsche Krankheit.
Infektionen, alimentäre Ursache der Ödeme bei 332, 336.
Insekten, Vitaminbedarf der 61.
Intestinale Stasis, Bedeutung der Vitamine bei der 334.
— Toxämie 334.
Intestinaler Infantilismus 299.

J.

Jodbismutkalium zur Fällung des B-Vitamins 146.
Just-Hatmaker Methode zum Trocknen der Milch 199.

K.

Kabliau, Gehalt an B- und A-Vitaminen und Nährwert 239.
— Testikeln, Gehalt an A-Vitamin 239.
Kabliaulebertran, Gehalt an A- und C-Vitaminen 239.
Käse, Gehalt an B-Vitamin 237.
Kaffeebohnen, Gehalt an B-Vitamin 236.
Kakke s. Beriberi.
Kalk, stabilisierende, kalzipiive Faktoren 286.
Kalkgehalt der Knochen, der Muskeln und des Blutes bei Rachitis 280.
Kalkmangel als Ursache der Tetanie 294.
Kalkstoffwechsel bei Rachitis 280ff.
— — Skorbut 272.
Kalktherapie der Tetanie 296.
Kallak, als Avitaminose 333, 334.
Kalorimetrie der Nahrung und der Exkremente bei Rattenversuchen 89.
Kaninchen, B-Vitamin in Exkrementen 177.
— Keratomalazie bei 109.
— skorbutähnliche Azidose 108.
— sterile Aufzucht der 57.
— Verwendung zu Vitaminstudien 108.
— Eignung zur Erzeugung von Beriberi 108.
— — — — Skorbut 108.
Karies der Zähne bei vitaminfreier Nahrung 347.
Karnosin im Lipoid-Vitaminextrakt 194.
Karotinoide in Beziehung zum A-Vitamin 68.
— Leben ohne 189.
— Leukoform 190.
Karotten, Ätherextrakt, Gehalt an A-Vitamin 233.
— Alkoholextrakt, Gehalt an B-Vitamin 233.
— alte, Gehalt an C-Vitamin im Vergleich mit jungen 232.
— Gehalt an A-Vitamin 188.
— getrocknet aufbewahrt, Gehalt an C-Vitamin 232.
— junge und alte, Vitamingehalt 208.
— neu getrocknet 232.
— reines und A-Vitamin 189.
— sonnengetrocknet, Gehalt an B- und C-Vitaminen 232.
— Stabilität des B-Vitamins 203.
— Trennung von Xanthophyll 188.
— und Wirkung des A-Vitamins 188.
— Vitamingehalt der trockenen beim Aufbewahren 208.
Karottensaft, Gehalt an C-Vitamin 232.
Kartoffel, als Volksnahrung 303.
— Fehlen von Avitaminosen an Kartoffelnahrung 218.
— gebacken, Gehalt an C-Vitamin 232.
— gedämpft, Gehalt an C-Vitamin 232.
— Gehalt an drei Vitaminen, roh, gekocht und getrocknet 219.
— gekocht, Vitamingehalt und Nährwert 231.
— getrocknet, Gehalt an C-Vitamin 232.
— langsam und schnell getrocknet, Gehalt an C-Vitamin 232.
— Kartoffelmangel und Auftreten von Skorbut 263.
— Nährverluste im Kochwasser 205.
— Nährwert und Eiweißverdünnung für den Menschen und Säugetiere 218.
— roh, Gehalt an C-Vitamin 231.
— Vitamine beim Trocknen 205.
— Zerstörung des C-Vitamins bei Summierung der Prozeduren, Trocknen, Aufbewahren und Kochen 206.
— — — durch Fermentwirkung 206.
Kartoffelflocken, Gehalt an B-Vitaminen 232.
Kartoffelsaft roh, Gehalt an C-Vitamin 232.
— Wirkung auf experimentellen Skorbut 197.
Kartoffelschalen, Gehalt an B- und C-Vitaminen 232.
Kasein, Frage nach dem Verlust an Nährkraft nach Erhitzen 28, 88.
— Gehalt an B- und A-Vitaminen und Nährwert 236.
— — — der Substanz, die das Bakterienwachstum fördert 305.
— Reinigung 88.
Kastanie, Gehalt an B-Vitamin 235.
Katjang-idjoe, Vitamindarstellung aus 16, 17, 161.
Katzen, Erzeugen von Beriberi mit denaturiertem Fleisch 109.
— — — Rachitis 109.
— Verwendung zu Vitaminstudien 109.
Keratomalazie, angebliche Vorbeugung durch Antiseptika 338.
— ausschließliches Vorkommen beim A-Vitaminmangel 338.
— Beziehung zum A-Vitamin 337.
— Entstehung bei zentrifugierter Milch 338.
— experimentelle bei Hühnern 66, 287.
— — — Kaninchen 109.
— — — Kindern 289.
— — — Meerschweinchen 337.
— — — Ratten und Mäusen 337.
— Heilung mit A-Vitamin 339.

Keratomalazie, Pathogenese als eine unspezifische Infektion auf der Basis des A-Vitaminmangels 338.
— Prozentzahl der Erkrankung bei experimentellen Tieren 338.
— s. auch Ophthalmia, Xerophthalmia 24, 94.
— Vorkommen beim Menschen 337.
— während des Krieges in Dänemark und Seltenheit in Deutschland 310.
— Wesen der Krankheit 337.
— Wirkung der Hefe und Apfelsinensaft 339.
Kinder, Beeinflussung durch Vitaminbehandlung stillender Mütter 132.
— bei A-vitaminfreier Nahrung 288.
— unterernährte, Einfluß der Vitamine 131.
Kleber, Ätherextrakt, Gehalt an A-Vitamin 228.
— Gehalt an A-Vitamin 188.
— getrockneter, Gehalt an B- und A-Vitaminen 228.
Knochen, chemische und pathologische Befunde bei Rachitis 279, 280.
— rachitische im Röntgenbilde 118.
Knochenmark beim Skorbut 273.
Kochkisten, Zubereitung der Speisen und Vitamingehalt 203.
Kochwasser, Bedeutung für die Ernährung 17.
Kohlenhydrate, beschleunigende Wirkung auf Beriberiausbruch 180.
— besondere Rolle von B-Vitamin 180.
— Rolle bei C-Vitaminbedarf 200.
— Überschuß als Ursache des Mehlnährschaden 296.
Kokosnußmargarine, Gehalt an A-Vitamin 235.
Kokosnußöl, Gehalt an A-Vitamin 235.
Kokosnußölpreßkuchen, Gehalt an B- und A-Vitaminen und Nährwert 235.
Kommißbrot, Gehalt an B-Vitamin 227.
Konservenbereitung 206.
— Vitamingehalt beim Aufbewahren 207.
Krebs, Beeinflussung des Wachstums durch Sarkomagewebe 346.
— chemische Substanz als Erreger 344.
— Hemmung des Wachstums bei vitaminarmen Diäten und praktische Bedeutung 345.
— Stimulierung der Protozoa durch Tumorenextrakte 344.
— Therapie durch Einschränkung der Diät 346.
— Verminderung der Inzidenz bei Kriegsnahrung 310.
— Vitaminmangel angeblicher als Ursache 343.
— Vorhandensein einer stimulierenden Substanz im Embryo 344.
Krebs, Wachstum in Embryonen 346.
— Wirkung der Nahrung 344.
— Überimpfen auf fremde Spezies mit spezifischer Tumorfütterung 346.
Kriegsernährung bei Kindern 308.
— Einfluß auf das Gewicht und Größe der Neugeborenen 308.
— in Belgien, Einfluß auf die Kinder 308.
— in Deutschland 308.
— in Polen 308.
— in der Schweiz 308.
— und Körpergewicht 308.
— — Nahrungszusammensetzung in Deutschland 308.
Kriegsnahrung und Augenkrankheiten 310.
— — Diabetes 310.
— — Laktation 310.
— — Pellagra in Deutschland 310.
— — Tuberkulose 310.
Kriegsnahrungskontrolle in Dänemark 309.
— — Deutschland 309.
— und Erhaltung des Viehbestandes 309.
Kriegsnahrungszusammensetzung in Dänemark 309.
— — — Einfluß auf die Mortalität etc. 309.
Kühe (Ochsen) Vitamin- und Nahrungsbedarf 120.
Künstliche Nahrungsgemische, Versuche an Mäusen 7.

L.

Lachskonserven, Nährwert 239.
Laktalbumin, Bedeutung als Eiweißquelle 29.
Laktose, Gehalt an B- und C-Vitaminen 237.
— Reinigung für Ernährungsversuche 24.
— Vitaminverunreinigung der 23, 87.
Lamziekte, Ätiologie der 123.
— Anatomopathologie 123.
— Aufklärung des Wesens und die ätiologischen Kettenglieder 124.
— Entdeckung von Toxin 124.
— Symptome 122.
— Verdacht auf Avitaminose, aber nicht durch Mangel an B-Vitamin 123.
— Vorkommen 122.
Leber, Gehalt an B-Vitamin 161, 194, 237.
Lebertran, A-Vitamingehalt verglichen mit Butter 283.
— bei der Rachitis 283.
— — Osteomalazie 292, 293.
— — Tetanie 296.

Lebertran, Bromprodukte aus 187.
— Chemie des 185, 186.
— chemische Reaktion auf 189.
— Einfluß auf Kalzium- und Phosphorbedarf 290.
— Emulsionen und ihre therapeutische Wirkung 191, 204.
— Extraktion des 186.
— Gehalt an A-Vitamin 185.
— Lezithid aus, Isolierung und Wirksamkeit 185.
— Nährwert des reduzierten Öles 187.
— Reduktion des 187.
— spezifischer Einfluß auf Kalkablagerung im Knochen 290.
— technische Gewinnung des 185.
— verschiedene Grade und ihr Vitamingehalt 283.
— Vitamingehalt des rohen und gereinigten 186.
— Wesen der darin enthaltenen Substanz 13.
— Ungesättigte Bindungen darin und therapeutische Wirkung 187.
— Unterschied in Wirksamkeit verglichen mit Oliven- und Sesamöl 13.
Lecksucht, eine Krankheit bei Renntieren 115.
Leinsamenöl, Gehalt an A-Vitamin vor und nach Reduktion 231.
Leguminosen, Vitamingehalt und Nährwert 229.
Lepra, Bedeutung der Ernährung bei 340.
— Störung des Salzstoffwechsels 340.
Leptombündel, Einfluß einer Substanz aus, auf Pflanzenwachstum 46.
Lezithid aus Lebertran 185.
Lezithin, Bedeutung im Stoffwechsel 194.
— reines und unreines in Wirkung auf Kaulquappen 60.
— Reinigung 194.
— Wirkung auf Hefewachstum 33.
— — — Mäusewachstum 194.
Lezithingehalt der Eier bei lezithinfreier Diät 6.
Lichtwirkung auf Rachitis 284.
Limonen, frisch und konserviert 234.
Limonensaft, chemische Fraktionierung 198.
— Nachweis und Fraktionierung des B-Vitamins 161.
— Wirkung abhängig von der Abstammung 198.
— — auf Skorbut 197, 198.
Linsen, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 230.
— gekeimte, Gehalt an C-Vitamin 230.
Lipochrome und A-Vitamin 189.
Lipoide, angebliche Bedeutung für die Ernährung 100, 101.
— Ersatz des Begriffes über ihre Unentbehrlichkeit für das Leben durch den Vitaminbegriff 22, 92, 194
— Synthese im Tierkörper 6, 53.
— und A-Vitamin 188.
Lipoidgland von Cramer 195.
Lipoidsolventien zugleich Vitamine lösend 194.
Littlesche Krankheit, Ähnlichkeit mit Mehlnährschaden 297.
Lloyds Reagenz zur Absorption des B-Vitamins 26, 157.
— — s. Fullers Erde.
Löwen, Rachitis bei 110.
Lupinenbohnen, Nährwert der 230.

M.

Mäuse, Bedürfnis an zwei Vitaminen 100, 101.
— Einfluß der fehlerhaften Ernährung auf darauffolgende Generationen 100.
— — von Lipoiden auf das Wachstum 101.
— Ernährungsversuche in Parabiose 100.
— Maisfütterung 214.
— Nährwert der Milch an diesen Tieren bestimmt 101.
— statistische Data in bezug auf Wachstum und Wachstumshemmung 99.
Mais als Nahrung für Meerschweinchen 213.
— Analysen verschiedener Mehlprodukte 216.
— Beziehungen zur Ätiologie der Pellagra 213.
— Einfluß des Mahlens auf den Vitamingehalt 216.
— Endosperm, Gehalt an B-Vitamin 228.
— Erkrankung bei Verfütterung von, als Skorbut aufgefaßt 214.
— Fehler der Fütterung von, durch Eiweißqualität bedingt 216.
— gelber, Gehalt an B- und A-Vitaminen im Vergleich zum weißen 188, 228.
— — autoklaviert, Gehalt an B-Vitamin 228.
— hand- und maschinengemahlener und Pellagra 321.
— Möglichkeit einer verschiedenen Lokalisation der Proteine in den verschiedenen Schichten 216.
— Nährwert verschiedener Maisschichten 216.
— — und Vitamingehalt 213.
— Pellagra und Skorbut an 320.
— Protein, Nährwert 215.
— Verhältnis von Endosperm zum Keim 216.
— — — Glutenin zu Zein 215.

Mais, weißer, Gehalt an A-Vitamin 228.
— Zusammensetzung der Proteine des 215.
Maisfutter, Gehalt an A-Vitamin 228.
Maisganzkorn, Gehalt an B- und A-Vitaminen 228.
Maisglutenfutter, Gehalt an B-Vitamin 228.
Maiskeim, Gehalt an B-Vitamin 228.
Maiskorn, Fehlen von C-Vitamin darin 217.
— Nährverluste beim Auslaugen 217.
— Nährwert für Vögel und Säugetiere 217.
— Reichtum an A-Vitamin im Verhältnis zum Pigment 217.
Maismehl, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 228.
Maisöl, Gehalt an A-Vitamin 228.
Malnutrition 299.
Malz, Gehalt an B- und C-Vitaminen 235.
Malzsuppe, Gehalt an C-Vitamin 235.
Mandeln, Gehalt an B- und A-Vitaminen und Nährwert 235.
Mandelöl, Gehalt an A-Vitamin 235.
Mangelwurzel, Gehalt an B-, A- und C-Vitaminen 233.
Mango, Gehalt an C-Vitamin 234.
Marasmus 298, 299.
— Vitamintherapie des 299.
Marmite in der Beriberitherapie 259.
Meerschweinchen, Azidose bei Hafer 107.
— bakterielle Flora des Darmes bei Skorbut 103.
— experimentelle Bedingungen zum Erzeugen von Skorbut 104, 105.
— experimenteller Skorbut 102.
— — — und Konstipation 103.
— geringe Resistenz gegen Bakterien in Skorbut 103.
— Maisfütterung bei 104.
— Pathologie des Skorbuts bei 106.
— Rolle der Infektion beim Skorbut 103, 107.
— Schmerzen in Kiefer und Gelenken be- Skorbut 106.
— skorbuterzeugende Diäten 104.
— sterile Aufzucht 57.
— Symptome des Skorbuts 105.
— Verlauf des Skorbuts 105.
— Vitaminbedürfnisse der 102.
— Wirkung des Lebertranes auf Skorbut 104.
— — — Milchzusatzes 104.
— — — Skorbuts auf die Nachkommenschaft 104.
— zum Nachweis des A-Vitamins 102, 192.
— — Studium der Beriberi, Pellagra, Rachitis und Skorbuts 101, 102.
Mehle. Vitamingehalt und Nährwert 227.
Mehlnährschaden, Ähnlichkeit einiger Fälle mit Beriberi 297.
— Ätiologie 301.
— Analogie mit Hungerödem 297.
— Eiweißretention nach Eiweißfütterung 297.
— elektrische Übererregbarkeit bei 297.
— pathologische Befunde 298.
— skorbutische Symptome bei 297.
— Spasmen bei 297.
— Symptome 297.
— Therapie 298.
— Vergleich mit Atrophy 298.
— verschiedene Formen des 297.
Mehlnahrung, Gefahren der 298.
Mellinskinderfutter, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 228.
Meningokokken, Bedingungen der Züchtung 39, 43.
— Vitaminbedarf verschiedener Bakterienstämme 39.
— Wirkung der Proteine und Aminosäuren auf das Wachstum der 39.
— — — Zerebrospinalflüssigkeit und Nasensekrete 40.
Milch, alkoholischer Extrakt, Wirkung auf Meerschweinchenskorbut 197.
— — Rückstand, Wirkung auf Meerschweinchenskorbut 197.
— als Ergänzungsdiät bei synthetischer Diät 8, 23.
— amtliche Berichte über den Wert der Trockenmilch 223.
— aufbewahrte, Gehalt an C-Vitamin 236.
— Ausnahmestellung der, in der Rattenernährung 99.
— Bedeutung des Fettes für die Ernährung 224.
— besondere Rolle bei der Ernährung 28.
— Beziehung zu den Avitaminosen der Kinder 219.
— C-Vitamingehalt der trockenen, nach verschiedenen Methoden dargestellt 223, 224.
— Dosis zur Vorbeugung des Meerschweinchenskorbuts 223.
— Einfluß des Aufbewahrens und des Erhitzens 222.
— — — Erhitzens auf den Vitamingehalt 219.
— — — Trocknens und Eindampfens 223.
— eiweißfreie, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 236.
— erhitzte als Ursache des infantilen Skorbuts 13.
— Ernährungsfehler der Ratten bei Milchdiät 224.

Milch, Ersetzen des Butterfettes durch Pflanzenfett und Lebertran 224.
— erste Darstellung aus, von B-Vitamin 161.
— getrocknete, Gehalt an A- und C-Vitaminen und Ergänzung durch Hefe 225, 236.
— kondensierte, Gehalt an B- und C-Vitaminen 223, 236.
— kurz aufgekochte, Gehalt an C-Vitamin 236.
— mager Gehalt an C-Vitamin 236.
— möglicher Gehalt an neuen, unbekannten Vitaminen 28.
— Nachweis der Vitamine 220.
— pasteurisierte Milch und Skorbut der Kinder 221, 236.
— roh Gehalt an B- und C-Vitaminen und Nährwert 236.
— Schädigung des Kaseins durch Hitze und Verlust an Kalzium beim Kochen und deren Folgen 222.
— Schwankungen in Fett- und Eiweißgehalt von Nahrung abhängig 220.
— — — Vitamingehalt 220.
— Sommer-, Gehalt an C-Vitamin 236.
— sterilisierte, Gehalt an B-Vitamin 236.
— Überschreiten der Sicherheitsgrenze bei Milchbehandlung 221.
— Vitamingehalt, Abhängigkeit von dem Vitamingehalt des Futters 219, 220, 221.
— — der rohen Milch 221.
— Winter, Gehalt an C-Vitamin 236.
— Wirkung der, auf experimentellen Skorbut 197.
— — eines minimalen Zusatzes 91.
Milchfett, Wirkung auf Rachitis 28, 288.
Milchnährschaden 298.
Millonsche Reaktion in der Vitaminfraktion 143, 144.
Mineralstoffe, abnormes Verlangen nach den, bei Haustieren 121.
Möller-Barlowsche Krankheit, s. infantiler Skorbut.
Morrhuate 187.
Morrhuin 186.
Muskeln, glattgestreifte, Gehalt an B-Vitamin 237.
Myokardium, Gehalt an B-Vitamin 237.

N.

Nachtblindheit s. Hemeralopie.
Nährwert von aschefreien Diät bei Hunden 7.
Nahrung, Fähigkeit der Ratte die passende, zu wählen 90.
Nahrungsaufnahme und Vitaminverdünnung 301.
Nahrungsbedürfnisse der Hunde und Ratten 52.
— ältere Ansichten darüber 52.
Nahrungskonsum, Wichtigkeit der Verfolgung des, bei Rattenversuchen 89.
Nahrungsmittel, Abhängigkeit des Vitamingehaltes der zubereiteten von dem Gehalt in Naturzustand 208.
— Variationen des Vitamingehaltes 208.
— Untersuchungen des Nährwerts und des Vitamingehaltes 3.
Nahrungszusammensetzung und Pellagra 321, 322.
Nebennieren bei experimenteller Beriberi 82.
— — Meerschweinchenskorbut 106.
Nebenschilddrüsen, Wirkung auf Taubenberiberi 184.
Nestles Kindermehl, Nährwert 237.
Nikotinsäure, Isolierung aus Hefe 154.
— — — Reiskleie 143, 145, 146.
— synthetische Versuche mit 162.
— Wirkung auf Taubenberiberi 146, 155.
Nomenklatur der Vitamine bei anderen Autoren 4.
Nüsse, Vitamingehalt und Nährwert 235.
Nukleine, Synthese im Tierkörper 6, 53.
Nukleoproteid aus Hefe und Wirkung auf Taubenberiberi 159.
Nukleoside im bakterisiertem Torf und Wirkung auf Pflanzenwachstum 49, 50, 51.

O.

Ochsen, Ödemkrankheit bei den 119.
Ochsenfett, Gehalt an A-Vitamin 238.
Ochsenfettöl, Gehalt an A-Vitamin 187, 238.
Ödem bei Infektionskrankheiten s. Hungerödem 332.
Ödembildung und A-Vitamin 193.
Ödemerzeugung beim Affen alimentären Ursprungs 128.
Oidium lactis, Vitaminwirkung auf Wachstum 45.
Oleomargarin, Gehalt an A-Vitamin 238.
Olivenöl, Gehalt an A-Vitamin 235.
— zur Extraktion des B-Vitamins 160.
Oozytin, eine Befruchtungsmembran erzeugende Substanz 31.
Ophthalmie, siehe Keratomalazie, Xerophthalmie.
Orangeschalen, Gehalt an C-Vitamin und Einfluß des Aufbewahrens 207.
Oridin, Isolierung aus Reiskleie und Wirkung auf Taubenberiberi 147.

Orthopädische Fälle angeblich durch falsche Diät entstanden 342.
Orypan 144.
— pharmakologische Wirkung 177.
Oryzanin 144, 145.
— Pikrat, Wirkung auf Taubenberiberi 145.
Osteogenesis imperfecta und Rachitis 277.
Osteomalazie, Ätiologie 293.
— genetischer Zusammenhang mit Rachitis 291.
— Knochenveränderungen bei der 293.
— Periodizität, ähnlich wie bei der Rachitis 292.
— puerperale Form 291.
— Stoffwechsel bei der 293.
— Studien am Hund 111, 119.
— Symptome beim Menschen 292.
— Therapie 293.
— und Recklinghausensche Krankheit 292.
— Vorkommen bei Frauen außer Klimakterium und bei Männern 292.
— Verwechselung mit Rheumatismus 292.
— während des Krieges 292.
Osteoporose beim Hunde 112.
— — Schweine 119.
— und Rachitis 277.
Oxydation, Wirkung auf A-Vitamin 190.
Oxy-Lebertran 191.
Ozon, Wirkung auf C-Vitamin 200.

P.

Palmöl, Gehalt an A-Vitamin 235.
Paramäzien, Vitaminbedarf der 58, 59.
Parenterale Therapie mit B-Vitamin 164.
Pastinake, Gehalt an B- nnd A-Vitaminen 233.
Pataten, Gehalt an B- und A-Vitaminen 233.
Pecannuß, Gehalt an B-Vitamin 235.
Pellagra, abortive Formen 314.
— ähnliche Erkrankung bei Hühnern 214.
— — — — Kindern 312.
— als Eiweißassimilationsstörung 324.
— Altersgrenzen 312.
— angebliche Erzeugung beim Affen durch Mangel von Eiweiß tierischen Ursprungs 128.
— Augensymptome 318, 319.
— Beziehungen zur Beriberi und Skorbut 320.
— — zum Maisbau 321.
— Blutbefunde 318.
— Chemische Pathologie der, Alkalireserve des Blutes 319.
— — — — Befunde im Gehirn 319.
— — — — — — Harne 319.
Pellagra, Chemische Pathologie der, Befunde im Speichel (Indikan) 319.
— — — — Rhodanreaktion im Harn und Speichel 319.
— Dermatitis symmetrische bei der 313, 314, 315, 316.
— diätetische Therapie 323, 324.
— Diarrhöe bei 314.
— Drüsen innerer Sekretion (Nebennieren) 319.
— Eiweiß tierischen Ursprungs bei 322.
— Eiweiß- und Fettverluste im Kot 319.
— — — Kaloriengehalt der Nahrung 322.
— Eiweißassimilation 319, 320.
— Entstehung bei der diätetischen Einschränkung von tierischem Eiweiß 346.
— Entstehungsweise der 321.
— Ersatz des Maises der Nahrung durch Kartoffel 321.
— erste Symptome bei Menschen am Skrotum 316.
— experimentelle beim Affen und angebliche Heilung durch Kasein 325.
— — — Menschen, erste Symptome am Skrotum und Länge der Versuche 323.
— Fehlen von Tryptophan als Ursache 324.
— Fieber in 313.
— Folgen bei der Nachkommenschaft 312.
— geographische Verbreitung 311, 312.
— Geistesstörungen bei 317.
— heutige Auffassung der 325.
— Herz in 318.
— in Zentraleuropa während des Krieges 307.
— infantile beim Säugling 325.
— Infektionstheorie der 324.
— Jahreszeit des Auftretens 312.
— Knochen bei, und Rarifizierung 318.
— Kreislaufsystem in 318.
— Melassekonsum und, in Vereinigten Staaten 321.
— Muskeln in 317.
— Nahrungszusammensetzung bei 321, 322.
— Nervensystem in 317.
— nichtkontagiös 313.
— ökonomische Lage der Erkrankten 312.
— pathologische Veränderungen im Magen und Darm 314.
— Prognose der 320.
— schwere Arbeit und 322.
— Seltenheit bei Säuglingen 312.
— — der Fälle bei Vegetarianern 308.
— — trotz des Eiweißmangels während des Krieges 310.
— Sexualorgane in 318.
— skorbutische Symptome bei 214.

Pellagra, Sommer- und Winternahrung bei 322.
— Stoffwechselversuche bei Kranken mit Mais und Fleisch und Ausnutzung der Nahrung 319.
— Studium der präpellagrösen Diät 322.
— Symptomenschwere und Verlauf in Italien und Vereinigten Staaten 311.
— Tiereiweißmangeltheorie 307, 308.
— typhoide 313.
— und Einkommen, statistische Data 322, 323.
— — Eiweißfrage 203, 325.
— Veränderungen in gastrointestinalen Kanal 314.
— — — Gehirn und Nerven 317.
— — — Rückenmark 317, 318.
— — — Salzsäuregehalt des Magens 314, 319.
— — — Zunge 314.
— Verlauf und Krankheitstypen 313, 314.
— verringerte pankreatische Sekretion 319.
— Vitamintherapie 323, 324.
— Vorkommen bei Männern und Frauen 312.
— Zeism in Afrika 320.
— Zerebrospinalflüssigkeit in der 318.
Pferde, Fütterungsversuche mit weißem Reis 119.
— Ödemkrankheit bei kalorienarmer Nahrung 119.
Pferdefett, Gehalt an A-Vitamin 238.
Pflanzen, Bedeutung der Vitamine beim Keimen und Sprossen 31.
— Lokalisation der Vitamine in den verschiedenen Teilen 31.
— Synthese der Vitamine in der 30.
— Vitaminbedarf der 30.
Pflanzenfresser, Prüfung der Nährwerte der tierischen Nahrung an 201.
Pflanzenwachstum durch Bakteriensymbiose angeregt 46.
— — vitaminartige Substanz angeregt 47.
Phenolreaktion von Folin-Macallum und ihre Bedeutung bei der Fraktionierung der Vitamine 151, 166.
Phlorizin, Wirkung auf Taubenberiberi 184.
Phosphor, Studien über, beim Hunde 110.
— Synthese des organischen, im Tierkörper 6.
Phosphorgehalt als Vitaminindex 16, 165.
Phosphormangel als Ursache experimenteller Rachitis 283, 286.
Phosphormangeltheorie und ihre experimentelle Zurückweisung 140.
Phosphortitansäure zur Fraktionierung des B-Vitamins 157.
Phosphorverbindungen als Heilfaktor in der Medizin 17.
Phosphorwolframate einiger Basen und ihre Löslichkeit in Azeton 157.
— aus Hefe und Fraktionieren mit Azeton und Azeton-Wasser, Gemischen 156, 157.
— Zersetzen der, mit Bleiazetat, Amylakohol 156.
Phosphorwolframsäure zur Fällung des B-Vitamins 139, 144, 148.
Phytin, Wirkung auf Beriberi 16, 18.
Pica, abnorme Appetittendenz beim Rinde 121.
— — — bei anderen Haustieren 125.
— Ätiologie und Therapie 125, 126.
— mögliche Bedeutung des A-Vitamins bei der Ätiologie der 125, 126.
Pikrinsäure zur Fällung des B-Vitamins 145.
Pilze, Einfluß der Hefeextrakte 46.
— Vitaminbedarf der 44, 45, 46.
Pinenut, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 235.
Piqueté scorbutique 268.
Pituitrin, Wirkung auf Taubenberiberi 184.
Pneumokokken, Bedingungen der Züchtung 43.
Pneumonie, Vergesellschaftung mit einer Avitaminose beim Menschen 341.
— Vorkommen bei vitaminarmen Nahrungen bei Tieren 341.
Pollen, Gehalt an B-Vitamin 236.
Polyneuritis gallinarum s. Geflügel-Beriberi.
Poverty, südafrikanische Rindererkrankung 123, 126.
Präriehund, Vitaminbedarf des 107.
Proteine, als Wachstumserreger für Bakterien 305.
Proteinfaktor als Ursache mancher Ernährungskrankheiten 301.
Proteinfreie Milch, Wirkung auf exp. Skorbut 197.
Protozoa, Vitaminbedarf der 58.
Psilosis linguae s. Sprue.
Purinderivate, Wirkung auf Beriberi 174.
— — — Pflanzenwachstum 51.
Pyorrhoea alveolaris bei vitaminarmer Nahrung bei Meerschweinchen 347.
Pyrimidinderivate, Wirkung auf Beriberi 174.

R.

Rachitis, Alter, in welchem sie vorkommt 275, 276.
— Ausnutzung des Nahrungsalkes bei 281.

Rachitis, Bedeutung von Nebenfaktoren in der Ätiologie 180.
— Behandlung mit künstlicher Höhensonne 284.
— bei Frühgeburten 277.
— — natürlicher Ernährung 277.
— beim Hunde in Beziehung zum Alter 282.
— — — Muskelchemie 113.
— — — Nahrungszusammensetzung zum Erzeugen der 112.
— — — Symptome 112.
— chemische Befunde im Blut 280.
— Domestikationstheorie 286.
— Differentialdiagnose von Osteoporose 279.
— Drüsen der inneren Sekretion bei 279, 280.
— Einfluß auf die geistige Entwickelung 278.
— — — späteres Leben (Deformitäten etc.) 278, 279.
— Erzeugung bei Katzen 109.
— — — Löwen 110.
— experimentelle bei Kindern 289.
— — — Ratten 290.
— — durch phosphorarme Nahrung 283.
— Faktoren ätiologischer Natur 286.
— Fragilitas ossium und 277.
— Frequenz der Erkrankung 277.
— genetischer Zusammenhang mit Osteomalazie 291.
— geographische Verbreitung 276.
— in großen Städten 286.
— — Zentral-Europa als Folge des Krieges 277, 278.
— Inzidenzschwankungen je nach der Jahreszeit 291.
— Kalkbilanz und Fettverlust in den Stühlen 282.
— Kalkstoffwechsel bei 280.
— kongenitale, Vorkommen 277.
— Osteogenesis imperfecta und 277.
— Osteoporosis und 277.
— Phosphortherapie allein 283.
— Rasseneinfluß 276.
— schützende und nichtschützende Nahrungsbestandteile für Hunde 287.
— Sonnenlichtmangel als ätiologischer Faktor 284.
— statistische Angaben über 286.
— Stoffwechselversuche 281.
— Symptome an Augen, Fontanellen, Gehfähigkeit, Geschmacksempfindung, Rosenkranz, Zahnung 278.
— tarda 278.
— Theorien über diätetischen Ursprung 287.
— Therapie mit Lebertran 283, 284.
Rachitis, Therapie mit Phosphorlebertran und Wirkung des Phosphors 283.
— und A-Vitamin der Nahrung bei Kindern 288.
— — rasches Wachstum 287.
— — Zusammensetzung der Nahrung 288.
— Veränderungen und chemische Befunde am Knochen 279, 280.
— — — — — Muskeln 279.
— Verfolgung der therapeutischen Maßnahmen durch Röntgenstrahlen 285.
— Vergleich von Lebertran und Butter in bezug auf Kalkbilanz 282.
— Verwechslung mit Skorbut 274.
— Vitaminätiologie der 287.
— Vorkommen bei Neugeborenen und im frühesten Alter 277.
— Wirkung verschiedener Nahrungsbestandteile auf die Ausnutzung des Kalkes 282.
Ratten, Abhängigkeit des Vitaminbedarfs von Nahrungszusammensetzung 181.
— als Experimentaltier für die Ernährung- und Vitaminforschung 86.
— Eignung für experm. Rachitis 290.
— Auftreten von Symptomen beim Fehlen von B- und A-Vitaminen 94.
— Bedürfnis an Nahrungsbestandteilen 90.
— Einfluß von frisch hergestellten Nahrungsgemischen 98.
— — — Jahreszeit auf das Wachstum 99.
— Erzeugen der exp. Rachitis durch phosphorarme Nahrung 290.
— Kurven des normalen Wachstums bei verschiedenen Diäten 97.
— pathologische Befunde beim Fehlen von B-Vitamin 96.
— Rattenkäfige für Ernährungsstudien 87.
— Symptome beim Fehlen von B-Vitamin 95.
— — bei Maisfütterung 214, 215.
— Verhalten bei vitaminfreien Nahrungsgemischen 93.
— Versuche mit künstlicher Ernährung 23.
— Vorsichtsmaßregeln bei der Futterbereitung 87.
— Wachstumsfehler bei optimalen Nahrungsgemischen 98, 99.
— Wichtigkeit bei Rattenversuchen dieselben auf die Nachkommenschaft auszudehnen 86.
— Züchtung und Auswahl für die Versuche 87.
Recklinghausensche Krankheit und Osteomalazie 292, 293.
Reinheit der Diäten bei älteren Versuchen mit künstlicher Ernährung 23.
Reis, diätetische Unzulänglichkeiten des 70.
— gedämpft, Gehalt an B-Vitamin 15, 228.

Reis, poliert, Gehalt an B- und A-Vitaminen 211, 228.
— Substanzverluste beim Polieren 211.
— Wirkung des rohen und gekochten auf den Beriberiausbruch 179.
Reisbehandlung als Ursache der Beriberi 15.
Reisganzkorn, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 228.
Reiskleie, alkoholischer Auszug als Quelle des B-Vitamins 17.
— Aufarbeiten der Vitaminfraktion 142.
— dialysieren zur Gewinnung der aktiven Substanz 16.
— Fällung mit Phosphorwolframsäure 139.
— — — Silbernitrat und Baryt 140, 141.
— — — Sublimat 140.
— Fraktionierung des B-Vitamins 139.
— Isolierung der Nikotinsäure 143.
— Methoden zur Extraktion des B-Vitamins 139.
— Prüfung der Fraktionen an Beriberitauben 139.
Reismenge, genossene in Beziehung zum Beriberiausbruch 179.
Renntiere, eine Ernährungskrankheit bei den, Lecksucht genannt 115.
Reststickstoff als Vitaminindex 165.
Rhabarber, Gehalt an C-Vitamin 234.
Rickets, eine australische Rinderkrankheit 120.
Rindererkrankung durch Fehlen von Salzen bedingt 120.
Rizinusöl, Wirkung auf Beriberi 174.
Röntgenstrahlen beim Verfolgen des Verlaufs der Rachitis 285.
Roggen, Gehalt an A-Vitamin und Nährwert 227.
Roggenbrot, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 227.
Rosenkranz beim Skorbut 273.
— — — der Meerschweinchen 106.
— bei Hunderachitis 112.
Rousches Sarkom der Hühner 344.
Rüben, weiße, Gehalt an B Vitamin 232.
Rübensaft, Gehalt an C-Vitamin 232.
— gekocht, Gehalt an C-Vitamin 232.
Rückenmark, Gehalt an B-Vitamin vor und nach der Hydrolyse 238.
Runkelrüben, Gehalt an B- und C-Vitaminen 232.
Rutabaga, Gehalt an B- und A-Vitaminen 233.

S.

Säugetiere, Vitaminbedarf und Purinstoffwechsel 85.
Säuglingsberiberi 256.
Sago, Fehlen von B-Vitamin 65.
Salat, Gehalt an B- und A-Vitaminen 233.
Salze, Zusammensetzung für synthetische Diäten 88.
Samen, Vitamingehalt und Nährwert 230.
Sardinen, Gehalt an B-Vitamin 239.
Schaffett, Gehalt an A-Vitamin 238.
Schafpankreas, Gehalt an B-Vitamin 238.
Schaumannsche Phosphormangeltheorie 6, 17.
Schiffsberiberi, Ätiologie und Beziehung zu Beriberi und Skorbut 260.
Schilddrüse bei Meerschweinchenskorbut 107.
— Hyperplasie bei Hunden bei fettreicher Nahrung und Beziehungen zur Basedowschen Krankheit 113.
Schlattersche Krankheit 278.
Schützengrabenkrankheit und Bedeutung der Vitamine bei der Entstehung 334.
Schwarze Walnuß, Gehalt an B-Vitamin 235.
Schweine, Ernährung bei freier Wahl 116.
— Ernährungsfehler bei der Nachkommenschaft 117.
— — durch Fehlen von Salzen 117.
— gemischte Avitaminosen beim 117.
— Maisfütterung 215.
— Nahrung- und Vitaminbedarf 116, 119.
— Osteoporose 116.
— Paralysen bei Weizenfütterung 118.
— Skorbut 117.
Schweinefett, Gehalt an B- und A-Vitaminen 192, 193, 238.
Schweineherz, Gehalt an B- und A-Vitaminen 237.
Schweinehirn, Gehalt an B-Vitamin 238.
Schweineleber, Gehalt an B- und A-Vitaminen 238.
Schweineniere, Gehalt an B- und A-Vitaminen 238.
Sclerotinia cinerea, Züchtungsbedingungen und Vitaminbedarf 45.
Sekretin, Frage der Identität mit B-Vitamin 176, 177.
— im Spinat, in der Vitaminfraktion 177.
Sesamöl, Gehalt an A-Vitamin 231.
Silberazetat und Baryt zur Fällung des B-Vitamins 160, 161.
Silberhäutchen, Bedeutung beim Reis 15.

Silbernitrat-Ammoniak zur Fällung des B-Vitamins 158.
Silbernitrat und Baryt zur Fällung des B-Vitamins 140, 148.
Silvervlissen s. Silberhäutchen.
Skorbut, Auftreten in Beziehung zum Kartoffelmangel 268.
— — Beziehung zum Krieg 262, 268, 264.
— Anatomo-Pathologie des 273.
— Anschauungen darüber und Therapie im 18. Jahrhundert 12, 13.
— bei älteren Kindern 266.
— beim Affen 127.
— — Hunde 111.
— — Kaninchen 108.
— Beziehung zu Beriberi 261.
— — — Pellagra 320.
— Blutbefunde bei experimentellen 107.
— Blutungen bei experimentellen 105.
— — beim Menschen 278.
— Chemie des Blutes und Differenzierung von Rachitis 272.
— chemische Befunde im Knochenmark und Muskeln 274.
— Degenerationszeichen im Rückenmark 274.
— Diagnosis des 271.
— Differentialdiagnose von Rheumatismus und Purpura 271.
— Differenzierung von Rachitis an Knochen 274
— Einführung des Limonensaftes in die englische Marine 262.
— Entstehungsweise 263.
— experimenteller beim Meerschweinchen und Zusammensetzung der skorbuterzeugender Diät 13, 102.
— Frakturen und Knochenläsionen bei Meerschweinchen 105.
— Gerinnung des Blutes bei 272.
— Geschichte des 262.
— Hämatologie des 272.
— Hämorrhagien 268.
— Hautexantheme 268.
— Hemeralopie 270.
— Herzerscheinungen 269.
— Herzschwäche als Todesursache 270.
— Ikterus beim 270.
— Kochen der Gemüse als Ursache des 265.
— Muskelkontrakturen 269.
— Nahrungszusammensetzung, die zur Erkrankung führt 265.
— Netzhautveränderungen 269.
— Pathologie des exp., der Meerschweinchen 106.
— praktischer Wert der Antiskorbutika 266.
Skorbut, Retention des Kalkes 272.
— Rosenkranz in 273.
— Schnelligkeit der Heilung durch Antiskorbutika 13.
— Stellung, charakteristische der kranken Meerschweinchen 105.
— Stoffwechsel beim experimentellen, der Meerschweinchen 107.
— Stoffwechselversuche beim Menschen 272.
— Symptome 267.
— Therapie durch Bluttransfusion 275.
— — intravenöse 275.
— — mit Kamelmilch und konz. Kuhmilch 275.
— — Zitronensaft als Prophylaktikum 275.
— Veränderungen am Herzen und Knochen 278.
— Verwechselung mit Rachitis 274.
— Vorkommen in Armenhäusern 263.
— Zahnfleischveränderungen 269.
Sonnenlicht in der Ätiologie der Rachitis 284, 286.
Soya-Bohnen, Gehalt an B- und A-Vitaminen und Nährwert 229.
— -Bohnenfutter, Gehalt an A-Vitamin 229.
— -Bohnenmehl, Gehalt an C-Vitamin 229.
Spätrachitis 278.
Spasmophilie s. Tetanie.
Speck, Behandlung zum Erlangen der Vitaminfreiheit 88.
Spinacen des Lebertranes 187.
Spinat, Ätherextrakt, Gehalt an A-Vitamin 233.
— als Säuglingsnahrung 299.
— Gehalt an A-Vitamin 188.
— getrocknet, Gehalt an B- und A-Vitamin 233.
— Sekretinwirkung des Extraktes 177.
— sonnengetrocknet, Gehalt an B- und C-Vitaminen 233.
Sprue, Ähnlichkeit zur Pellagra 328.
— Ätiologie der 328.
— Anatomische Pathologie 327.
— Diarrhöen in 326, 327.
— Fehlen von Verdauungssekreten 326.
— geographische Verbreitung 326.
— infektiöse Theorie der 327.
— Skorbutsymptome in 328.
— Symptome 326.
— Tetanie in 326.
— Therapie, Alkalien, diätetische, Obstzufuhr, Vitamine 327, 328.
Squalen des Lebertranes 187.
Stachydrin in Limonensaft 198.
Stärke, Fehlen von B-Vitamin 65.
Staggers, argentinische Schafkrankheit 115.
Stallmangel, eine Rinderkrankheit 120.

Staphylokokken, Bedingungen der Züchtung 41.
— Wachstumerregung durch vitaminähnliche Substanzen 43, 44.
Sterilität und Nahrungszusammensetzung 334.
Stickstoffbilanz, kombiniert mit Blutanalyse 303, 304.
Stijfziekte, eine Rindererkrankung 120, 121.
— Analogie und Differenzierung von Lamziekte 122.
— Effekt der Diätänderung 122.
— Symptome 121.
Stoffwechselversuche, ältere ohne Berücksichtigung der Vitamine 10.
— bei Rachitis 281.
Strahlentherapie der Tetanie 296.
Streptokokken, Bedingungen der Züchtung, Eiweißwirkung 41, 43.
Sublimatfällung des B-Vitamins 140.
Sukumi, eine Pferdekrankheit 119.
Suppen, Nährwert und Vitamingehalt der 205.
Symbiose von Bakterien und Pflanzen als Vitaminquelle 52.
— — — — Tieren als Vitaminquelle 54, 58.
Symbioten von Portier 58.
Synthetische Diät, Beispiel einer vollständigen für Ratten 89.
— — für Hunde 21.

T.

Tamarind, Gehalt an C-Vitamin 234.
Tauben, Gehalt an B-Vitamin bei experim. Beriberi 178.
— Mais als vollständige Nahrung für 73.
— normale Ernährung 73.
— — Kurve des Wachstums 74.
— ohne A-Vitamin lange Zeit gehalten 70, 75, 211.
— Vitaminbedarf der jungen 74.
Taubenberibori bei synthetischer Diät 7.
Tetanie, Altersgrenzen 295.
— als Begleiterscheinung der Rachitis 294, 295.
— bei Gravidität und Laktation 295.
— bei Osteomalazie 295.
— Differenzierung von kindlicher Epilepsie 294.
— Erregbarkeit der Muskel bei 295.
— Kalkgehalt des Blutes 295.
— Kalkmangel in der Nahrung als Ursache 294.
— Nebenschilddrüsenerkrankung 294.
— s. Spasmophilie.
— Seltenheit bei Brustkindern 295.
Tetanie, Symptome 295.
— Therapie 296.
— und Rachitis 294.
— Ursache der 294.
Tethelin, Wirkung auf Taubenberiberi 174, 194.
Therapie des Skorbuts 274.
Thiemichs Zeichen bei Tetanie 295.
Thunfischleber und Muskeln, Gehalt an A-Vitamin 239.
Thymin, Isolierung aus Hefe 149.
Thyroxin, Wirkung auf Taubenberiberi 174.
Tibialgia (v. Schrötter) als Skorbut aufgefaßt 271.
Tiere, synthetische Fähigkeit der 6.
Tierkohle, Absorption des B-Vitamins durch 158.
Timothy, Gehalt an B- und A-Vitaminen 229.
Tomaten, erhitzt, Gehalt an C-Vitamin 233.
— getrocknet, Gehalt an C-Vitamin 233.
— Resistenz des C-Vitamins beim Erhitzen 204.
— — — — — Trocknen und Aufbewahren 206.
— roh, Gehalt an B-, A- und C-Vitaminen 233.
— Skorbuttherapie mit 275.
Tomatenkonserven, Gehalt an C-Vitamin vor und nach dem Kochen 207, 233.
Traubensaft, Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.
Trench Sickness s. Schützengrabenkrankheit.
Trocknen und Entwässerung von Nahrungsmitteln 205.
— von Gemüsen an der Sonne 206.
Tropical diarrhoea s. Sprue.
Tryptophan, Bedeutung für die Ernährung 9.
Tuberkulose, Abhängigkeit von der Ernährung 339.
— angebliche Bedeutung von A-Vitamin 340.
— Einfluß von fett- und eiweißreichen Diäten 339.
— Zuwachs der Zahl der Fälle als Folge der Kriegsnahrung 310.
Tuberkulosebazillen, Bedingungen der Züchtung, Einfluß der Hefe und Kaseins 41.
Typhus, Diät nach 336.

U.

Ultraviolette Strahlen und C-Vitamin 200.
— — — Rachitis 284.
Uracil, Isolierung aus Hefe 149.

V.

Vegetabilien, Vitamingehalt und Nährwert 231.
Vitamine, Absorption durch Tierkohle 17.
— als Koferment bei der Hefegärung 35.
— — Schlagwort gewählt 4.
— auf Bakterien wirkend, Absorption mit Tierkohle 43.
— — — — Eigenschaften 39, 40.
— Ausschluß von Luft beim Arbeiten mit 136.
— Behandlung der Nahrungsmittel und Gehalt an 201.
— bei der Konservenbereitung 207.
— Beziehungen zu verschiedenen pathologischen Zuständen 245.
— Definition der 45.
— — ihrer Funktion 188.
— die Stellung im Ernährungssystem 52.
— Differenzierung von A- und B-Vitamin 93.
— — — drei verschiedenen Typen 21.
— Eigenschaften der, für den Influenza-Bazillus nötigen 42, 43.
— Einfluß auf den Appetit 201.
— — der Ernährung auf B-Vitamin 16.
— Erklärung der Bezeichnung 22.
— Feststellung der Minimaldose 201.
— Fraktionierung der 44.
— früheste Konzeption der 8.
— Handelspräparate 349.
— in Brotsorten und Lokalisation im Korn 208, 209.
— in der Nahrung als eine nichtkonstante Größe 201.
— in praktischem Leben 348, 349.
— mögliche neue Wirkung der rein dargestellten Substanzen 349.
— Möglichkeit von neuen unbekannten 21.
— Nomenklatur der 25.
— praktischer Wert der Konzentration, und Isolierungsversuche 349.
— Schwierigkeit der chemischen Isolierung 136.
— synthetische Bereitung in der Pflanze 32.
— Trennung von inaktiven Material 136.
— und Gesetzgebung 201.
— — manche Infektionen 336.
— Unterschied von Fermenten 135.
— Veränderung in der Basalnahrung bei der Zufuhr der 201.
— Verluste im Kochwasser 205.
— Wichtigkeit der quantitativen Prüfung des Gehalts 201.
— Wirkung der Filtration auf die Aktivität für Bakterien 39.
Vitamine, Wirkung des Aufbewahrens nach dem Trocknen 207.
Vitaminätiologie der Rachitis 287.
Vitaminarmut der Nahrung und Wirkung auf die Sexualorgane 70.
— in der Kriegsnahrung 308.
Vitaminartige Substanz aus dem bakterisierten Torf 46, 49.
— — Fraktionierung der 49.
— — Isolierungsversuche 46.
— — Prüfung an nitrifizierenden Bakterien 47, 50.
Vitaminbedarf der Hunde 111.
— — Schweine 117.
— des Menschen 130.
— und Eiweißkonzentration der Nahrung 307.
— — Zeichen der Avitaminosen bei Säugetieren 85.
— verschiedener Hefearten 36.
Vitaminfreie Nahrung, Stickstoffgleichgewicht bei 93.
— — Verhalten von Tieren auf 54.
Vitaminforschung bis zum Jahre 1911 18.
Vitamineinfluß auf das Wachstum der Brauerei- und Bäckereihefe 37.
Vitamingehalt der Nahrung bei chronischen Infektionen 336.
— — Nahrungsmittel 200.
— — Typhusbazillen 38.
— — vitaminfrei gezüchteten Hefe 36.
— Einfluß auf die Nahrungsaufnahme 94.
Vitaminkreislauf in der Natur 51, 55.
Vitaminlehre, zukünftige Ausblicke der 244.
Vitaminmangel, klinische Folgen des 244.
Vitaminnachweis mit Hilfe der Hefewachstumsmethode 34.
Vitamintherapie bei Marasmus (Malnutrition) 299.
Vitaminverdünnung und Nahrungsaufnahme 301.
Vitaminwirkung auf Protozoa 58.

W.

Wachstum der Hefe auf vitaminfreien Nährböden 36.
— — Ratten zum Nachweis des B-Vitamins 164.
— Fähigkeit der Ratten nach längerem Stillstand 89.
— mit fettfreien Gemischen 92.
Walfisch, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 238.

Walfischöl, Gehalt an A-Vitamin 239.
— oxydiert, Gehalt an A-Vitamin 239.
— reduziert, Gehalt an A-Vitamin 239.
Wasserlösliche Vitamine s. Vitamine B- und C.
Weiße Linie beim Skorbut 107.
— — im Röntgenogramm zur Diagnose des Skorbuts 271, 272.
Weißkohl, Extraktion des C-Vitamins 196, 197.
— gekocht, Gehalt an B- und C-Vitaminen 231.
— Konserven, Gehalt an B- und C-Vitaminen 231.
— langsam und schnell getrocknet, Gehalt an B- und C-Vitaminen 231.
— roh, Gehalt an B-, A- und C-Vitaminen 231.
— Stabilität der B- und C-Vitamine bei verschiedenartigem Trocknen und Aufbewahren 203, 205, 206.
Weißkohlsaft, Gehalt an C-Vitamin 231.
Weizen, Nährwert und Vitamingehalt 213.
— Trennung von Keim und Endosperm und Vitamingehalt in beiden Teilen 213.
Weizenbrot, Gehalt an B-Vitamin und Nährwert 227.
Weizenendosperm, Gehalt an B-Vitamin 227.
Weizenganzkorn, Nährwert 227.
Weizenkeime, Zusatz zum Getreide 210.
— Vitamingehalt und Nährwert 213, 227.
Weizenkleie, Gehalt an B-Vitamin 161, 227.
— Stabilität gegen Erhitzen 203.
Weizenmehl, Nährwert 227.
Wittepepton als Nährboden für Bakterien und Ersatz während des Krieges 37.

X.

X-Säure aus Katjang-idjoe Bohnen 17, 161.
Xerophthalmia s. Keratomalazie.

Z.

Zähne, bei skorbutischen Affen 347.
— — — Meerschweinchen 106, 347.
— — Frauen in der Schwangerschaft 347.
— Einfluß der Ernährungsweise auf die 346.
— Zustand der, bei rachitischen Hunden 347.
Zahnbildung vom Standpunkt des Salzstoffwechsels 347.
Zahnfleisch bei Skorbut 269.
Zein als Eiweißquelle 9, 215.
Ziegen, Ernährung mit organischen und anorganischen Phosphorverbindungen 115.
— Ödeme bei ungenügendem Futter 115.
— parenterale Ernährung mit künstlicher Nahrung 114.
— sterile Aufzucht 57.
— Vitaminbedarf 115.
Zitronen, Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.
Zitronensaft, in der Skorbuttherapie 275.
— Verhalten beim Erhitzen und Einfluß der Zitronensäure 196.
Zuckerrüben, Gehalt an B- und A-Vitaminen 232.
Zwiebel, Extrakt, Gehalt an B-Vitamin 233.
— roh, Gehalt an B-Vitamin 233.
— sonnengetrocknet, Gehalt an B- und C-Vitaminen 233.
Zwetschgen, Gehalt an B- und C-Vitaminen 234.

Autorenregister.

Die fettgedruckten Zahlen bedeuten die Seitenzahl bei Autoren, deren Arbeiten, meistens Sammelreferate, im Text nicht besprochen werden.

A.

Abderhalden 6, 10, 23, 35, 59, 108, 159, 167, 174, 175, 178, 218, 219, 227, 229, 230, 308.
Abels 103.
Abt 298.
Acree 38.
Adams 278, 339.
Agulhon 42.
Alb 351.
Albert 259.
Albertoni 319.
Aldrich 340.
Alincastre 165.
Allan 326.
Allbutt 332.
Allen, B. 86, 209.
Allen, F. P. 63, 65, 96.
Allison 323.
Almy 63.
Alpago-Novello 321.
Alsberg 350.
Alstyne van 345.
Alting 258.
Alwens 292.
Amand 33.
Anderson 199, 220.
Andrews 220, 257.
Anonymus 47, 343.
Antoine 111.
Anrep 177.
Appleman 49.
Appleton 335.
Arima 258.
Arnold 115.
Arntzenius 294, 296.
Aron 18, 89, 92, 96, 194, 280, 281, 284, 299, 332, 351.
Aschenheim 280.
Aschoff 268, 269, 273.
Ashby 329.
Asher 352.
Ashford 327.
Aston 115, 120.
Auer 219, 228, 230, 232.
Aulde 352.
Austin 341.
Autran 262.
Avery 43.
Ayers 39.
Azzi 351.

B.

Babes 318, 321.
Bacharach 223.
Bachmann 35, 167.
Bachstrom 7, 8.
Bälz 246, 252, 254, 258.
Baglioni 214, 215, 227, 237.
Bahr 326.
Bahrdt 274, 300.
Bainbridge 38.
Ballantyne 347.
Banerjee 343.
Bang 303.
Banu 279.
Barach 326.
Bardin 318.
Bardouin 279.
Barger 146.
Barker 336.
Barlow 13, 220, 266.
Barnes 223, 236.
Barsickow 155.
Bass 70.
Bassett-Smith 199, 326.
Baumann 107, 272.
Baumberger 63.
Beck 278.
Beebe 345.
Beeler 343.
Beeson 319.
Beger 108.
Begg 326.
Bell 335.
Belonowsky 56.
Bendix 267, 298.
Benedict, S. R. 30, 85, 99, 164, 234, 345.
Benjamin 297.
Benoit 264, 272, 303.
Berg 304, 308.
Bergeim 209, 225.
Bergh van der 189.
Berman 168.
Berthenson 263.
Bertrand 37.
Beyerman 329.
Bezzola 218.
Bhowmik 329.
Bickel 177.
Bidault 352.
Biester 226, 228, 237.
Bierman 175.
Bierry 58, 93, 182.
Bigland 324, 333.
Bing 279.
Birk 283.
Black 347.
Blaine Sir Gilbert 262.
Bland-Sutton 110.
Blanton 308.
Blau 262.
Bloch 297, 308, 337.
Bloombergh 178.
Blosser 221.
Blount 206.
Blühdorn 295.
Blunt 352.

Böhme 292.
Böhringer & Söhne 157.
Bönheim 328.
Bönniger 110.
Börich 264.
Bogdanow 56.
Bogen 297.
Bogert 340.
van der Bogert 342.
Bokorny 34.
Bolten 296.
Bonar 288.
Bonne 312.
Bookman 277.
Bornmann 209.
Bornstein 308.
Boruttau 177, 219, 304, 343, 350.
Bory 324.
Bossert 295.
Botazzi 303, 352.
Bottomley 46, 47, 48, 49.
Bouchard 311, 322.
Boutwell 188, 190, 204, 217, 221, 228, 229, 234.
Bovaird 327.
Bowers 199.
Bowditch 276.
Box 311.
Boyd 319, 322, 324, 326.
Boye 112.
Boyer 41.
Brachi 267.
Brade-Birks 277.
Braddon 15, 178, 180, 247, 249, 250, 320.
Brandt 272.
Bravetta 323.
Bréaudat 16.
Brener 329.
Brill 84, 144, 165.
Broomell 211.
Brown, A. 272, 296.
Brown, C. J. 329.
Brown, T. B. 326.
Brown, W. C. 326, 327.
Brüning 89, 96.
Bruntz 334.
Brusa 278.
Buckner 67.
Bucquoy 261, 262.
Budd 262.
Budzynski 329.
Bührer 351.
Buell 187, 189.
Bürger 330, 343.
Bulkley 346.
Bull 112.
Bull, H. 187.
Bulley 338.
Bunge 7, 8.
Bunker 42.
Burckhardt 279.
Burge 176.
Burnet 209.
Burrows 61.
Byfield 26, 28, 98, 131, 300, 312.

C.

Cahn 110.
Cajori 235.
Caldwell 220.
Calhoun 319.
Calkins 58, 344.
Campbell, H. 342.
Campbell, H. L. 107, 199.
Campbell, M. E. D. 207, 230, 231.
Camurri 321.
Cantineau 329.
Cantlie 327.
Carr 267.
Carr, R. H. 220.
Carr, W. L. 277.
Carrel 60, 61.
Carter 336.
Cartin 329.
Caspari 248.
Castel du 279.
Castellani 246, 326, 327.
Castilla 347.
Cattaneo 280.
Cautley 276, 298.
Cave 221.
Centanni 345.
Cessna 36.
Chalmers 246, 311, 318, 326.
Chamberlain 17, 175, 178, 233, 249.
Chambers 59.
Chantemesse 247.
Chapin 329.
Chapman 187.
Charrin 57.
Chauvin 334.
Cheadle 266, 267, 271, 287.
Chelchowski 329.
Chelmonski 292.
Chevalier 246.
Chi Che Wang 352.
Chick 104, 105, 128, 131, 197, 201, 203, 207, 210, 219, 220, 221, 223, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 234, 236, 266, 325.
Chittenden, F. I. 48.
Chittenden, R. H. 11, 114, 302, 303.
Christensen 351.
Christmann 115.
Chun 252.
Clark, A. B. 338.
Clark, G. W. 81.
Clark (mit Macaulay, Fleming) 261, 341.
Clark (mit Vedder) 71, 80, 174.
Clementi 214.
Clemm 348.
Clinton 46.
Cohen 104, 205, 229, 231, 237, 239.
Cohendy 56.
Colatz 176.
Cole, S. W. 40, 225, 237.
Cole, W. C. C. 107, 108, 235.
Colebrook 41.
Coleman 336.
Combe 336.
Comby 267, 270, 293, 351.
Comrie 265.
Conception 225, 236, 337.
Conklin 224.
Conran 327.
Cook 262.
Cooper, E. A. 18, 75, 139, 157, 174, 177, 178, 180, 194, 202, 225, 230, 237, 249.
Cooper, L. 218.
Copeman 346.
Coppin 51.
Coppola 8.
Corin 246.
Cornalba 351.
Corson-White 345.
Courtney 282, 286, 289, 296, 299, 300, 337.
Coutts 224, 236.
Cowgill 111, 177.
Cox 259.
Cozzolino 271.
Cramer 195, 344.
Croftan 292.



Cronheim 194, 281.
Crosby 316.
Curatolo 178.
Curjel 210.
Curran 226, 262.
Currie 45.
Curschmann 292, 293.
Cushny 177.
Czerny 287, 296, 300, 301.

D.

Dahle 221.
Dalyell 131, 202, 266, 352.
Daniels 26, 28, 98, 181, 204, 205, 207, 222, 229, 230, 231, 238.
Darling 261.
Davey 198.
Davis, D. J. 41.
Davis, L. 42.
Davis, M. 24, 25, 28, 70, 87, 92, 187, 190, 193, 210, 222, 227, 305.
Davis, N. C. 342.
Davis, W. A. 54, 121.
Dawson 319, 320.
Deeks 312, 316.
Deiaco 316.
Delage 58.
Delcourt 56.
Delf 192, 203, 204, 207, 210, 229, 230, 231, 232, 234.
Delille 275.
Delpech 261, 262.
Demoor 308.
Denis 280.
Dennett 276.
Denton 205, 280, 332.
Desgrez 93.
Determann 332.
Devloo 38.
Devoto 322.
Deycke 340.
Dezani 100, 101.
Dibbelt 279, 280, 281, 282.
Dick, J. L. 286.
Dick, S. M. 198.
Dienert 42.
Digby 328.
Disqué 264.
Djenab 177.
Döllner 303.
Doryland 38.
Douglas, M. 82.
Douglas, S. R. 41.
Doyle 252.
Drescher 6.
van Driel 352.
Driscoll 214.
Drummond 25, 28, 66, 87, 95, 98, 145, 157, 158, 171, 175, 177, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 220, 221, 228, 229, 230, 231, 235, 236, 237, 238, 239, 309, 345, 348.
Dubin 36, 92, 98, 157, 163, 167, 168, 169, 177, 178, 181, 182, 193, 199, 210, 211, 227, 300, 305, 306, 339, 343, 352.
Dubois 246.
Dürck 257.
Dufour 285.
Dufourt 266, 342.
Durand 346.
Duthoit 308.
Dutta 343.
Dutton 340.
Dyke 265.

E.

Eberson 40.
Echols 324.
Eckles 199, 220, 221, 325.
Eddy 36, 58, 158, 238, 300, 351, 352.
Edelstein 29, 274, 300.
Edie 17, 155.
Edwards 320.
Ehrlich 344, 346.
Eijkman 7, 14, 15, 16, 17, 65, 80, 174, 178, 180, 209, 351.
Eisenhardt 177.
Elebash 323.
Elfer 293.
Elias 184, 296, 310.
Ellis, N. R. 200, 221, 223.
Ellis, W. G. 15, 258.
Emmett 27, 29, 63, 65, 90, 96, 163, 171, 172, 208, 238, 307, 338, 352.
Engel 278.
Engstrand 107, 108.
Enright 324, 329.
Epstein, A. 267.
Epstein, A. A. 332.
Erdheim 271.
Erlacher 284.
Esser 287.
Eustis 70, 143.
Evans 155.
Evvard 116.
Ewald 174.
Eweyk 177.
Ewing, J. 344.
Ewing, P. V. 230.

F.

Faas 295.
Faber 199, 239.
Fahrion 191.
Fales 282, 289, 299.
Falk 206.
Falta 8, 330, 337.
Feigenbaum 273.
Feigl 331.
Feilchenfeld 335.
Feillé 279.
Ferguson 284, 286.
Ferrari 264.
Ferry, E. A. 29, 54, 87, 88, 109.
Ferry, N. S. 42.
Findlay 85, 246, 286, 318.
Fine 215, 319.
Fingerling 115.
Fink 80.
Finkelstein 300.
Finks 181, 215, 228, 235.
Fisch 277.
Fischer, Emil 5.
Fischer, L. 350.
Fish 267, 272.
Fitch, J. B. 221.
Fitch, W. J. 321, 352.
Flack 39, 70.
Flamini 281.
Flather 58.
Fleischmann 120.
Fleming, A. 41.
Fleming (mit Macauley) 261, 341.
Fletcher, A. 296.
Fletcher, W. 15.
Fodor 218.
Folin 151, 165.
Forbes 121, 351, 352.
Fordyce 267.
Forster 71.
Fowler 199.
Fränkel, E. 271, 273.
Fränkel, S. 345.
Fraga 247, 249.
Franchetti, A. 323.

Franchetti, U. 270.
Frangenheim 278.
Frank, A. 298, 337.
Frank, H. M. 271.
Frank, L. 283.
Frank, M. 272.
Franke 331.
Fraser 15, 16, 144, 165, 210. 211, 246, 248.
Freedman 44, 173.
Freise 99, 198, 224, 282, 337.
Freudenberg 175, 191, 198.
Friedberg 300.
Friedberger 119.
Froehner 119.
Frölich 13, 102, 105, 108, 111, 117, 195, 196, 197, 198, 200, 206, 222, 231, 260, 266.
Fronczak 308.
Fronzig 342.
Fürer 345.
Fürst 26, 210.
Fuji 85.
Fujitani 80.
Fuller 116.
Fulmer 36.
Funk, Casimir 17, 18, 22, 25, 26, 28, 30, 36, 44, 65, 66, 67, 75, 82, 84, 85, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 97, 98. 103, 108, 123, 139, 141, 142, 145, 148, 150, 155, 157, 161, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 178, 179, 181, 182, 185, 186, 193, 198, 210, 211, 219, 220, 221, 223, 227, 236, 287, 300, 304, 305, 306, 338, 339, 343, 344, 345, 346, 350, 352.

G.

Gaglio 178.
Gams 144.
Garcia 261.
Gardey 340.
Garrison 312, 324.
Gaßmann 280.
Gautier 186.
Geiling 342.
Geoghegan 339.
Gerhardt 342.
Gerstenberger 224, 235, 267, 271.
Geßner 310.
Ghostal 343.
Gibson 221, 236.
Gies 96, 347.
Gigon 302.
Gingui 264.
Giorgi 266.
Givens 103, 199, 204, 205, 206, 219, 226, 231, 232, 233, 234, 237, 314, 319.
Gladstone 300.
Goldberger 30, 313, 316, 322, 323, 325.
Goldfarb 60.
Golding 192.
Goldschmidt 337.
Gómez 351.
Gomi 144.
Goodby 351.
Gordon 39.
Gottesmann 331.
Gould 292.
Gouzien 261.
Goy 178.
Grafe, E. 11, 307.
Grafe, V. 52.
v. Graff 344.
Graham 347.
Gralka 295.
Green 79, 111, 115, 117, 119, 122, 123, 165, 166, 178, 179, 180, 230, 342.
Greig 210, 229, 255, 261, 329.
Grijns 16, 65, 163, 203.
Grimm 312.
v. Gröer 289.
Groß 213, 227, 231, 232, 233.
Grosser 283.
Grüneberg 297.
Grumme 302.
Guareschi 211.
Guérin 111.
Guerrero 337.
Guidi 351.
Guillemin 329.
Guillemonat 57.
Guillerd 42.
Guiral 339.
Gurd 314, 315.
Guthrie 295.
Guyénot 56, 63.
Guyot 329.
György 175.

H.

Haaland 344.
Haas 352.
Haberlandt 46.
Häusermann 8, 103.
Häußler 352.
Hagenbach 279.
Haguinea 272.
Halberkann 326.
Hall, C. C. 342.
Hall, W. S. 8.
Halliburton 238, 351, 352.
Halpin 6, 67, 69.
Hamburger, E. 329.
Hamburger, R. 275, 282, 284, 286, 288, 290, 308, 339.
Hamel 292, 293.
Hamilton, A. 278, 339.
Hamilton, B. 277.
Hammer 342.
Hanau 293.
v. Hansemann 286.
Hansen 8, 114.
Harden 26, 28, 65, 98, 103, 127, 128, 162, 198, 199, 200, 226, 235, 275, 352.
Harlan 263.
Harney 69.
Harries, 312, 325.
Harris, H. F. 311.
Harris, J. E. G. 41.
Harris, S. 310.
Harrow 352.
Hart, C. 127.
Hart, E. B. 67, 69, 116, 118, 199, 200, 220, 221, 223, 236, 304.
Hartwell 86.
Harvier 264.
Haupt 308.
Hawk 209, 225, 304.
Heaton 328.
Hebrant 111.
Hedinger 123.
Heft 36, 158.
Hehir 248, 249, 263.
Heim 103.
Heisig 204.
Hektoen 335.
Helm 329.
Henderson 113.
Henriques 8, 114.
Henry 120.
Hepburn 246, 251, 259.

Herdlika 337.
Herter 287.
Hess 28, 103, 104, 106, 181, 191, 199, 200, 204, 207, 208, 221, 222, 223, 227, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 262, 263, 266, 267, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 277, 282, 283, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 298, 300, 342.
Heubner, O. 220, 267, 279.
Heubner, Wo. 110.
Heyer 292.
Hiatt 326.
Hift 270.
Hill, J. R. 205.
Hill, L. 70, 264.
Hindhede 205, 209, 218, 227, 231, 302, 303, 304, 309, 310, 325.
Hine 39.
Hintze 308.
Hirota 220, 256.
Hirsch, A. 262.
Hirsch, S. 292.
Hoare 115.
Hocson 18.
Höjer 352.
v. Hörschelmann 264.
v. Hößlin 332.
Hoffmann, F. L. 344.
Hoffmann, G. L. 103.
Hoffmann, H. 308.
Hofmeister 146, 148.
Hogan 28, 215.
Hohlfeld 298.
Holder 304.
Hollenberg 184.
Holm 175.
Holmes 229.
Holst 13, 102, 105, 108, 111, 195, 196, 197, 198, 200, 206, 214, 231, 260, 266.
Holt 282, 287, 289, 299.
Honeij 340.
Hoobler 296.
Hoogenhuyze 178, 180.
Hopkins, F. G. 9, 10, 23, 24, 89, 91, 98, 190, 220, 287, 288, 345, 350, 351, 352.
Hopkins, G. R. 263, 320.
Hornemann 340.
Houlbert 70.
Howard 107, 127, 272.
Howe, P. E. 336.
Howe, P. R. 347.
Howland 278, 280, 282, 285, 296.
Hülse 330, 331.
Hüssy 350.
Hughes 192, 218, 221.
Huldschinsky 284, 296.
Hume 102, 104, 128, 192, 197, 201, 203, 210, 220, 221, 223, 227, 228, 232, 234, 236, 325, 329.
Humphrey 38.
Hunt Reid 341.
Hunter 85, 319, 323.
Huntoon 38.
Hutchinson, H. S. 282, 298, 300.
Hutchinson, Sir J. 340.
Hutinel 279.
Hutyra 119.
Huynen 283.

I.

Ibele 115.
Ibrahim 295.
Ide 36.
Igravidez 247, 249.
Imhof 292.
Ingier 104.
Ingvaldsen 127.
Iscovesco 185, 194.
Isenschmid 332, 336.
Ishiwara 335.
Ismail 317.
Issoglio 144.

J.

Jackson, C. M. 87, 89.
Jackson, J. J. 102, 103.
Jacob 9.
Jacobs 350.
Jacobsen 343.
Jacobsthal 331.
Jacoby 351.
Jahreiß 308.
Jackscbe 329.
Jansen, B. C. P. 80, 175, 176, 235.
Jansen, W. H. 303, 330.
Januszewska 292, 295.
Japha 277.
v. Jaworski 344.
Jensen 344.
Jephcott 223.
Jeppson 295.
Jeß 330.
Jida 252.
Jizuki 257.
Jobling 319, 321.
Jötten 42.
Johns 182, 215, 228, 229, 235.
Johnson, J. C. 314.
Johnson, R. 36.
Johnston 73.
Jones, C. H. 224.
Jones, D. H. 50.
Jones, F. S. 115.
Jones, K. K. 319, 323.
Juaristi 278.
Judson 100.
Jürgens 328.
Juritz 217.

K.

Kallert 42.
Kappel 293.
Karger 278.
Karr 107, 111, 172, 236.
Kassowitz 277, 279, 283, 284, 286, 291.
Kastle 67.
Kato, G. 72, 81.
Kato, S. 252.
Kaumheimer 119.
Kaupe 308.
Kaupp 69.
Kawakami 119.
Kellaway 333.
Keller 298, 337.
Kempster 68.
Kennedy 25, 189.
Kent 190, 204, 213, 221, 227.
Kianizin 57.
Kiefer 310.
Kilbourne 178.
Killian 272.
Kimura 80.
King 108.
Kirschner 348.
Kitamura 270.
Kleiminger 323.
Klein 117.
Kleinschmidt 336.
Kleissel 351.
af Klercker 295.
Klinger 43.
Klocman 191, 272.
Klose 295, 329.

Klotz 310.
Knack 329, 330.
Knapp 337.
Koch, M. 85, 128, 319.
Koch, W. 268, 269, 273.
de Kock 312.
Köhler 35, 59.
Köpchen 292, 293.
Koga 210.
Kohlbrugge 299.
Kohman 332.
Kolb 184.
Koltonski 292.
Kondo 144.
Kossel 5.
Kramer 12, 262.
Kramer, B. 280, 296.
Kraszewski 303.
Kraus 330.
Kriwuscha 214.
Kruse 303.
Kubota 187.
Kuczynski 309.
Kuenen 17, 203, 205, 320.
Küster 57.
Kunert 346.
Kurijama 108.
Kurono 33.
Kusama 17, 126.

L.

Labbé 272.
Labor 271, 272.
Lagane 257.
Lake 94, 109, 111, 210, 217.
Lamb 109, 337.
LaMer 107, 199.
Lampé 10, 23, 108, 174, 179.
Lampitt 34.
Lanceraux 263.
Landa 328.
Lander 92.
Lane, Sir A. 334.
Lane-Claypon 219, 220.
Lange 329.
de Langen 258.
Langstein 29, 297.
Lavinder 311.
Leavenworth 158.
Lecoq 352.
Leede 328.
van Leent 13.
Leersum 209, 352.
Leggate 247.
Legroux 42, 43.
Leitner 272.
Lelean 322.
Lemaire 352.
Léri 278.
Lessing 127.
Levin 345.
Lewi 199, 300, 352.
Lewis, H. B. 107, 166, 234.
Lewis, R. C. 319.
Lichtenstein 278.
Liebig 209.
Liefmann 290.
Liénaux 283.
Liesegang 292.
Lind 13, 247.
Lind, W. A. T. 263.
Linossier 45, 352.
Linton 352.
Lippmann 331.
Lippschütz 110.
Little 247, 323, 334.
Lloyd 39, 40.
Lobmeyer 264.
Lockeman 38.
Loeb Jacques 61, 62.
Loeb, L. 344.
Lötch 119, 120.
Löwy 308.
Lombroso 318, 321, 322, 323.
Looser 266, 292, 293.
Lorenz 318, 323.
Loughlin 26, 28, 98, 131, 222, 229, 230, 238, 300.
Lovelace 247.
Low, G. C. 327.
Low, R. C. 311.
Luce 258.
Luckett 101.
Lucksch 213, 214.
Lumière 46, 58, 79, 176, 179.
Lund 58.
Lunin 7, 8, 99.
Luros 27, 29, 90, 163, 171, 172, 203, 238.
Lust 272, 295.
Lustig 323.
Lutz 45.
Luzzatti 294.
Lyle 303.
Lynch 314.

M.

Maase 331.
Macalister 51.
Macallum 25, 28, 66, 69, 70, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 98, 151, 165, 166, 171, 236, 305, 338.
MacArthur 101.
Macauley 120, 261, 341.
McCann 283, 296.
McCarrison 82, 83, 84, 106, 107, 126, 175, 184, 193, 333, 334, 337, 343, 352.
MacCaskey 204.
McCay 329, 347.
McClanahan 277.
McClendon 107, 108, 198, 199, 235, 299, 347, 352.
McClosky 249.
McClugage 199, 204, 205, 206, 219, 226, 231, 232, 233, 234, 237.
McClurg 204, 205, 207, 230, 231,
MacCrae 217.
McCollum 6, 9, 21, 24, 25, 28, 29, 36, 37, 86, 87, 92, 98, 97, 103, 104, 107, 116, 118, 162, 163, 164, 169, 171, 187, 188, 190, 210, 213, 215, 217, 218, 220, 222, 227, 228, 229, 230, 231, 236, 239, 290, 303, 305, 335, 337, 351, 352.
MacDonald 36, 37.
McDonald 312.
Macfie 338.
McGuire 206.
Mackay, H. M. M. 109, 284.
Mackay, M. 311.
McKay 347.
Mackenzie-Wallis 38, 229, 334.
McKim 29.
MacKinnon 263.
MacLachlan 296.
McLean, H. 194.
McLean, S. 233.
McLeod 328.
MacNab 262.
MacNeal 324.
Macomber 86, 334.
Macpherson 262.
Macy 199.
Madsen 342.
Magendie 209.
Maggesi 294.



Magnus-Levy 342, 343.
Maignon 53, 181, 307.
Maliwa 328.
Mangkoewinoto 175.
Mann, H. C. 286.
Mann, W. L. 329.
Maranon 259.
Marek 119.
Marfan 279, 280, 301.
Marie 311, 318, 320.
Marriott 282, 295, 296.
Martinez 247.
Mason, C. C. 308.
Mason, H. H. 336.
Massalongo 176, 247.
Massaneck 282.
Masslow 111.
Masucci 41.
Matsunaga 143.
Mattei 211, 236.
Mattill, H. A. 101, 224, 225.
Mattill, P. M. 300.
Maurer 178.
Maver 329.
Maxwell 319.
Mayer 300.
Maynard 331.
Mead 221.
Medes 347.
Medical Research Committee (England) 93, 146, 202.
Mellanby, E. 28, 112, 113, 287, 288, 290, 294, 335.
Mellanby, M. 113, 335, 347.
Melocchi 350.
Meltzer 301.
Mendel 23, 24, 26, 27, 28, 29, 67, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 104, 164, 178, 185, 187, 188, 190, 193, 201, 213, 215, 216, 219, 220, 221, 225, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 306, 309, 337, 338, 348, 350.
Mengert 284.
Mercier 334.
v. Mering 111.
Merk 316.
Merklen 79.
Méry 277.
Mesnard 43.
Metchnikoff, Mme 56.
Meyer, A. 267.
Meyer, K. 283.
Meyer, L. F. 282, 297.
v. Meysenbug 108, 296.
Michael 327.
Michel 109, 207, 237.
Middlekauff 107, 108.
Miller, E. G. 347.
Miller, E. M. 283.
Miller, E. W. 203, 205.
Miller, R. 13, 222, 270.
Miller, R. S. 317.
Miller, W. S. 118.
Mitchell, D. F. 123.
Mitchell, H. H. 27, 101, 171.
Miura 186, 191, 246, 252, 254, 283, 290.
Mockeridge 50, 51.
Modinos 319.
Mohr 279.
Molinari 352.
Moll 277.
Momm 310.
Monrad 338.
Montagnani 104, 106.
Moody 103.
Moore, B. 155.
Moore, J. J. 102, 103, 221.
v. Moraczewski 343.
Morgen 108.
Morgulis 63, 96.
Mori 337.
Morini 41.
Moro 56, 299.
Morpurgo 100.
Morrison, F. B. 120.
Morrison, J. R. 336.
Morse, J. L. 266, 299.
Morse, P. F. 319.
Mosc 351.
Moszkowski 248.
Mott 258, 316, 318.
Moufang 34.
Mourgues 186.
Mouriquand 57, 70, 72, 81, 109, 164, 180, 203, 207, 209, 210, 211, 213, 217, 227, 237, 239, 257, 264, 300, 351, 352.
Muckenfuss 178.
Mühlens 327.
Mueller 43, 44, 305.
Müller 263.
Müller, Erich 266, 281.
Müller, W. 278.
Muller 189.
Mulvany 246.
Munk 209.
Murai 144.
Murlin 205, 319.
Murphy, J. B. 346, 347.
Murphy, W. A. 313.
Murray 326.
Myers, C. N. 74, 160, 165, 176, 195, 210, 213, 217.
Myers, V. C. 319.

N.

Nagamatsu 318.
Naish 223.
Nambu 258, 262.
Nansen 225.
Nathan 291.
Naumwerk 271, 342.
Nehring 339.
Neill, A. J. 176.
Neill, M. H. 323.
Nelson, E. M. 189.
Nelson, R. A. 101.
Nelson, V. E. 36, 109, 337.
Nemoto 252.
Nepreux 272.
Netter 266.
Neuhaus 310.
Neumann, H. 220, 266, 267.
Neumann, I. 330, 332.
Neumann, R. O. 303.
v. Neusser 214.
Neville 24.
Nichols, L. 312.
Nichols, N. B. 229.
Nicolaidi 319.
Nicolet 166.
Nightingale 320.
v. Niedner 268.
Niles 311, 312.
Nilsson 310.
Nitzesco 215.
Nixon 333.
Nobécourt 308.
Nobel 275.
Nocht 260.
Noë 126.
Noeggerath 8, 297, 298, 300, 337.
Noguchi 37.
Nolau 67.
Norris 44.
Northrop 62.
Nutall 57.

O.

Odake 143, 144.
Ogata, J. 257.
Ogata, M. 292.
Ohler 70, 214.
Ono 259.
Oppermann 272.
Orenstein 261.
Orgler 281, 282.
Osborne 23, 24, 27, 28, 29, 53, 67, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 109, 158, 160, 164, 178, 185, 187, 188, 190, 213, 215, 216, 219, 220, 221, 225, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 249, 306, 309, 337, 348, 350.
Oseki 209, 227, 228, 229, 230.
O'Shea 270.
Ostheimer 277.
Otabe 41.
Ottow 80, 165, 209.
Outhouse 193.

P.

Paal 187.
Pacini 38.
Padua 348.
Paget 275.
Pagniez 259.
Paguchi 81.
Palmer 68, 188, 189, 220, 325.
Paltauf 331.
Pappenheimer 283, 290.
Park, E. A. 278, 285, 290.
Park, F. S. 332.
Parker 247.
Parker, R. H. 338.
Parsons 29, 53, 107, 218, 226, 229, 231, 237, 238, 290, 303, 335.
Partsch 292.
Pasch 220.
Pasqualis 8.
Pasteur 32.
Pasturier 277.
Patel 293.
Patterson 328.
Paton Noël 286, 288.
Paul 215, 228, 235.
Paus 278.
Pearce 341.
Peckam 342.
Péhu 299.
Peiser 281, 336.
Pepper 294, 341.
Pereida y Elardi 283.
Péronnet 211.
Petera 59.
Petersen, A. 41.
Petersen, W. 311, 321.
Peterson 127.
Petrone 294.
Pfaundler 308.
Pflüger 110.
Phemister 283, 285.
Pick 335.
Pickard 235.
Pickens 263.
Pieper 38.
Pierson 226, 234, 237.
Pinault 31.
Pincherle 294.
Pitz 86, 103, 104, 188, 213, 217, 220, 226, 227, 228, 230.
Place 121.
Plimmer 117.
Pol-Hulshoff 17, 73, 161, 207, 209, 229, 230, 351, 352.
Pommer 279, 287.
Poole 173.
Poppe 217.
Portier 58, 108, 178, 182, 352.
Potter 329.
Poynton 266, 267, 271.
Praußnitz 304.
Prescott 205.
Pringle 344.
Pringsheim 33.
Prinzing 328.
Pritchard 223, 287.
Pugliese 209, 351.

Q.

Queal 352.

R.

Raczynski 284.
Rae 263.
Rahe 345.
Ramoino 175, 264, 352.
Ramond 247.
Ramsden 351.
Rauc 58.
Randoin 58, 108, 178.
Ranwez 201.
Ray, C. 343.
Ray, C. B. 206, 231, 232, 233.
Reach 332, 341.
Reakes 120.
v. Recklinghausen 279.
Reed 247.
Reid 115.
Reimers 112.
Rénon 340.
Retterer 277.
Rettger 38.
Reynolds 86, 334.
Rheindorf 268.
Rhodehamel 158.
Rhodes 232, 234.
Ribbert 279.
Richard 263.
Richardson 230.
Richet 339.
Richter 269.
Ricklin 283.
Riddell 247, 249.
Ridlon 319, 323.
Rietschel 297.
Rimbaud 247.
Risquez 351.
Rivers 173.
Roaf 324.
Robb 289, 347.
Roberts, G. A. 119.
Roberts, S. R. 311, 312, 313, 315, 318.
Robertson 32, 99, 194.
Robinson, H. C. 38.
Robinson, R. K. 63.
Robison 198.
Röhl 100.
Röhmann 10, 11, 23, 99, 101, 209.
Röse, C. 218, 304.
Roger 247, 252.
Rogers 187.
Rohmer 294.
Rolly 272.
Roloff 112.
Rolph 311.
Rommel 119.
Rondoni 104, 106, 215, 346.
Rønne 338.
Roper 300.
tel Rosario 259.
Rose, C. W. 343.
Rose, M. S. 218.



Rosemann 110.
Rosenau 55.
Rosenfeld 308.
Rosenheim 49, 189.
Rosenthal 308.
Rosin 271.
Rossi 204.
Rost 280.
Roth 187.
Rothberg 282.
Rous 344, 345.
Rouse 86, 209.
Roussel 310, 311, 323.
Roxas 257.
Royer 323.
Rubner 38, 209, 218, 302, 303.
Rueck 275.
Rumpel 328, 330, 331.
Rumpf 258.
Rupp 39.
Rupprecht 282.
Russell, D. W. 38.
Russell, H. L. 120.
Rustin 339.
Rutgers 304.
Rutherford 335.

S.

Saito 34.
Salant 341.
Saleeby 143, 174, 259.
Salge 298, 300.
Saltzmann 292.
Sambon 311.
Samelson 299.
v. Samson-Himmelstiern 273.
Sandy 317.
Saneyoshi 211, 277.
Sarker 329.
Sato 262, 268.
Satta 100.
Sauer, H. 278, 292, 295.
Sauer, L. W. 300.
Saxon 345.
Sazerac 41.
Schabad 13, 231, 235, 280, 281, 283, 287.
Schaefer 221.
Schaeffer 57, 350, 351.
Schaumann 6, 17, 22, 32, 35, 84, 102, 108, 109, 111, 114, 126, 128, 142, 143, 158, 167, 175, 176, 219, 236, 237, 350.
Schattke 119.
van der Scheer 326.
Schelenz 262.
Scherer 261, 265, 269, 270, 273.
Scherer, C. A. 294.
Scheunert 119.
Schiff 329, 330, 331.
Schilling 246, 247, 311, 326.
Schippers 301.
Schittenhelm 330, 331, 332, 333, 343.
Schlecht 330, 331, 333, 343.
Schlee 278.
Schloß 281, 283.
Schmidt 100.
Schmitter 327.
Schmorl 110, 277, 279, 291.
Schödel 271, 342.
v. Schönborn 85, 182.
Schottelius 56, 57.
Schreiber, B. 144.
Schreiber, G. 264.
Schreiner 50.
Schröder 262.
v. Schrötter 271.
Schüffner 17, 203, 205, 247, 320.
Schulhof 275.
Schut 258.
Schwartz 277, 281.
Scipiades 292.
Scott, L. C. 143.
Scott, A. C. 293.
Seaman 174.
Sedgwick 199, 299.
Seefelder 310.
Segawa 72, 105.
Seidell 26, 135, 157, 158, 162, 165.
Sekine 223, 236, 239.
Sell 187, 189.
Selter 339.
Settles 109.
Sharp 199.
Sharpe 296.
Shearer 39.
Sheasby 268.
Sheppard 320.
Sherman 86, 199, 209, 227, 283, 290, 303, 324, 352.
Sherwood 36.
Shiga 17, 126.
Shimamura 143, 144.
Shinkai 258.
Shipley 290.
Shorten 206, 231, 232, 233.
Sicard 247, 252.
Siegert 287.
Siler 312, 314, 324.
Simmonds 29, 86, 88, 104, 162, 163, 188, 190, 213, 215, 217, 218, 220, 227, 228, 229, 230, 231, 290, 303, 335.
Simon 326, 327.
Simonini 280.
Simpson, G. C. E. 17, 155, 259.
Simpson, K. 246.
Simpson, R. 296.
Sinclair 277, 347.
Singer 310.
Sion 318.
Sitt 327.
Sittler 267.
Skelton 207, 220, 221, 228, 231, 232, 234.
Skinner 50.
Slonacker 90.
Slye 344.
Smith, A. Henderson 198.
Smith-Bassett 199.
Smith, C. A. 209, 225, 304.
Smith, C. H. 247, 249.
Smith, D. W. 223, 236.
Smith, H. 335.
Smith, Johnson 273.
Smith, M. L. 107.
Smith, Theobald 102.
Snyder 312.
Socin 8, 99.
Sommer 199.
Sorochowetz 231, 235.
de Souza 169, 171, 305.
Sparkes 312.
Speroni 352.
Sperry 38.
Speyer 264, 268.
Spiegel 296.
Spillmann 334.
Spitzer 220.
Sprawson 248.
Spriggs 53.
Spruell 123.
Standfuß 42.
Stannus 320.
Stanton, A. T. 15, 16, 144, 165, 210, 211, 248.
Stanton, R. E. 319, 320.
Stark 299.
Stead 50, 123, 124.

Steenbock 67, 69, 116, 162, 187, 188, 189, 190, 200, 204, 213, 217, 221, 223, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 304, 351.
Stefánsson 2.5.
Steinitz 298.
Stephenson 189, 338.
Stepp 7, 22, 75, 91, 92, 99, 100, 194, 351.
Sternberg 350.
Stetter 278.
Stevenson 266.
Stevenson, H. C. 36, 158, 167.
Stewart 120.
Stewart, C. A. 89.
Stewart, C. E. 328.
Stheehman 294, 296.
Sticker 328.
Stiles 350.
Still 127, 271, 275, 334.
Stille 304.
Stilling 111.
Stockholm 172.
Stölzner 280, 287, 339.
Stoklasa 209.
Stolte 298.
Stransky 275, 282.
Strauß 329.
Strong 248.
Strongman 276.
Strudwick 203.
Stuart 158.
Stuessy 222.
Sturtevant, M. 65, 326.
Suárez 214.
Sugiura 30, 99, 159, 164, 233, 234, 345.
Sullivan 161, 194, 217, 227, 229, 237, 238, 319, 320, 323.
Supplee 25, 221.
Sure 90.
Sutton 278.
Suzuki, T. 258, 280.
Suzuki, U. 90, 143, 144, 187, 237, 239.
Swanson 341.
Sweet 344.
Swett 220, 325.
Swoboda 238.
Sydenstricker 322.
Sylvester 323.
Szalagyi 214.
Sztark 338.

T.

Tachau 307, 332.
Tada 282.
Takaki 13.
Takasu 295.
Talbot 127, 280, 299.
Tanaka 146.
Tanner 324.
Tasawa 72.
Taussig 268, 268.
Taylor 303.
Telfer 282.
Terunchi 17.
Theiler 79, 111, 115, 117, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 178, 179.
Thiemich 294, 296.
Thin 326.
Thierfelder 57.
Thjötta 43.
Thomas, E. 336, 340.
Thomas, K. 6, 304.
Thompson, D. 17, 259.
Thompson, H. B. 99.
Thoms 309.
Thurlow 34.
Tisdall 296.
Tixier 279.
Tobler 266, 283.
Todd 127.
Togawa 177.
Tonin 329.
Torrey 103.
Towles 161, 238.
Toyama 80.
Tozer 109, 203, 231.
Trappe 110.
Travis 247.
Tricoire 335.
Tschirch 352.
Tsujimoto 187.
Tsuzuki 18, 144.
Türk 290.
Tullio 319.
Turner 264.
Tuttle 312.

U.

Uhlmann 177.
Underhill 11, 114, 340.
Unger 104, 106, 191, 199, 200, 204, 207, 208, 221, 222, 223, 232, 233, 234, 236, 237, 239, 267, 272, 273, 275, 277, 285, 289, 291.
Urbeanu 214.
Urizio 270.
Utheim 300.

V.

Vacher 329.
Valagussa 336.
Vallardi 264.
Vallery-Radot 259.
Vandervelde 329.
Van Slyke 156.
Vansteenberge 34.
Vanutelli 264.
Vedder 17, 38, 71, 80, 143, 174, 175, 180, 233, 246, 259, 260, 351.
Vezár 177.
Viljoen 79, 111, 115, 117, 119, 122, 123, 178, 179.
Vincent 184.
Viswallingam 320.
Vitale 294.
Vlahuta 33.
Voegtlin 74, 85, 94, 109, 111, 128, 158, 161, 162, 165, 176, 194, 195, 210, 213, 217, 227, 229, 237, 238, 312, 319, 323, 325, 351.
Voit 302.
Vokurka 340.
Vonderweidt 294.
Vordermann 14.

W.

Wakeman 25, 29, 53, 88, 109, 160.
Walker 123.
Wallis-Mackenzie 38, 229, 334.
Walshe 179, 257.
Walton, A. C. 336.
Walton, A. J. 61.
Ward 85.
Waring 323.
Washburn 224.
Wason 338.
Wassermann 268.
Waterman 329.
Watson, A. 286, 288.
Watson, C. D. 9.
Watson-Wemyß 350.
Webster 155.
Wechuizen 258.
Wegele 327.

Weigert 298.
Weigert, F. 340.
Weill 57, 70, 72, 81, 109, 164, 180, 203, 207, 209, 210, 211, 213, 217, 227, 237, 239, 257, 266, 300, 342, 351, 352.
Weiß, E. 311, 321.
Weiß, R. S. 293.
Weiß, T. 278.
Wellman 312.
Wellmann 70, 143.
Wells, C. A. 230.
Wells, F. M. 347.
Wells, G. H. 329.
Werner 328.
Wernich 13.
Weston 312, 329.
Wheeler 328.
Wheeler, G. A. 322, 323.
Wheeler, R. 101, 228, 237.
Whipple, B. E. 203, 205.
Whipple, G. H. 342.
White 158, 162.
Wieland, E. 277.
Wieland, H. 85.
van der Wielen 285.
Wilbur 199.
Wilcock 9.
Wilder 343.
Wildiers 32.
Willaman 45.
Willard 277.
Willcox 226, 237, 247, 259, 264.
Willets 328.
Williams, J. R. 35, 37, 167, 168, 169, 176.
Williams, R. R. 78, 82, 143, 158, 162, 174, 175, 238, 259.
Wilson 319, 322, 324.
Wiltshire 230, 268, 275.
Winfield 223, 236.
Winton 209.
Wise 211.
Wolcott 247.
Wolf 41.
de Wolf 329.
Wolff 352.
Wollmann 56.
Woltmann 331.
Wood 313, 316, 321, 326.
Woodcock 339.
Woods, C. D. 216.
Woods, E 86, 209.
Wrampelmeyer 25.

Y.

Yakakoshi 258.
Yamada 252.
Yano 252.
Yellowlees 311.
Yoshikawa 252.

Z.

Zahorsky 313.
Zak 270, 331.
Zeller 315.
Zernik 310.
Zilva 26, 28, 65, 98, 103, 127, 128, 162, 164, 186, 188, 191, 192, 193, 199, 200, 226, 233, 235, 271, 275, 283, 290, 335, 347.
Zlocisti 269.
Zondek 330, 331.
Zucker 283.
Zunz 293.
Zuntz 308, 309.

Berichtigungen.

Seite	8	9.	Zeile	von	unten Henriques statt Henriquez.
„	13	19.	„	„	oben Frölich statt Fröhlich.
„	41	5.	„	„	„ Petersen statt Peterson.
„	46	2.	„	„	„ (170 b) statt 1706.
„	49	8.	„	„	„ 1,9 mg statt 1,0 mg.
„	91	11.	„	„	unten (324) statt (320).
„	102	9.	„	„	„ (360) streichen.
„	103	2.	„	„	oben (363) statt (364).
„	110	25.	„	„	unten Cahn statt Kahn.
„	110	27.	„	„	„ „ „ „
„	131	1.	„	„	oben (461) statt (416).
„	163	5.	„	„	unten (l. c. 493) statt (511).
„	169	3.	„	„	„ „ „ „
„	230	5.	„	„	„ Baumwollensamenölrückstand statt Baumwollensamenöl.

